

Anestesia na Pré-Eclâmpsia *

Anesthesia in Pre-Eclampsia

Eliana Marisa Ganem, TSA¹, Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA²

RESUMO

Ganem EM, Castiglia YMM - Anestesia na Pré-Eclâmpsia

Justificativa e Objetivos - Embora a pré-eclâmpsia acometa pequena porcentagem da população obstétrica, ela é responsável por considerável morbidade e mortalidade maternas. Assim sendo, o controle anestésico adequado deste grupo de pacientes ainda hoje é um desafio para os anesthesiologistas. Este artigo tem a finalidade de apresentar a fisiopatologia, o tratamento farmacológico e as opções anestésicas para o parto normal ou cirúrgico, em pacientes com pré-eclâmpsia.

Conteúdo - Estão descritos a classificação e terminologia da hipertensão arterial induzida pela gestação, a fisiopatologia, as alterações nos diversos órgãos e sistemas, os princípios gerais no controle das pacientes e as opções anestésicas para o parto normal e cirúrgico.

Conclusões - O conhecimento, pelo anesthesiologista, da fisiopatologia, das formas de tratamento e das características farmacológicas das drogas utilizadas para o controle da hipertensão arterial e a profilaxia das convulsões, assim como sua interação com as drogas e técnicas anestésicas, possibilita a redução das complicações peri-operatórias e da mortalidade materna e fetal.

UNITERMOS: ANESTESIA, Obstétrica: pré-eclâmpsia

SUMMARY

Ganem EM, Castiglia YMM - Anesthesia in Pre-Eclampsia

Background and Objectives - Although affecting a small obstetric population, pre-eclampsia is responsible for considerable maternal morbidity and mortality. Therefore, the adequate anesthetic control of this group is yet a challenge for anesthesiologists. This paper aimed at presenting pathophysiology, pharmacological treatment and anesthetic options to normal or surgical delivery in pre-eclampsia patients.

Contents - Classification and terminology of pregnancy-induced arterial hypertension, its pathophysiology, changes in different systems and organs, general principles for patients control and anesthetic options for normal or surgical delivery are described.

Conclusions - The anesthesiologist's knowledge of the pathophysiology, treatment options, and pharmacological characteristics of drugs used to control arterial hypertension and prevent seizures, as well as their interactions with anesthetic drugs and techniques, may decrease perioperative complications and maternal and fetal mortality.

KEY WORDS: ANESTHESIA, Obstetric: pre-eclampsia

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial induzida pela gestação é variável. Em sua apresentação clínica, algumas vezes manifestando-se com leves aumentos na pressão arterial, outras vezes como doença suficientemente grave para envolver vários órgãos ou sistemas¹.

O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia classifica as alterações hipertensivas da gestação como: 1) hipertensão arterial induzida pela gestação (HIG) - em mulheres que desenvolvem hipertensão arterial durante a gestação; pré-eclâmpsia - em mulheres hipertensas que desenvolvem proteinúria; eclâmpsia - em mulheres com pré-eclâmpsia que apresentaram convulsões e/ou coma e síndrome HELLP

(trombocitopenia com evidências de hemólise e aumento das enzimas hepáticas nas pacientes com pré-eclâmpsia); 2) hipertensão arterial crônica - hipertensão arterial desenvolvida antes da gestação e 3) hipertensão arterial crônica superposta por pré-eclâmpsia ou eclâmpsia².

A pré-eclâmpsia caracteriza-se por hipertensão arterial com proteinúria e edema generalizado que ocorre após a 20ª semana de gestação. Excepcionalmente, pode aparecer no início do 2º trimestre da gestação em pacientes com doença trofoblástica gestacional¹. É complicação de aproximadamente 6 a 8% das gestações², sendo, juntamente com a eclâmpsia, responsável de modo substancial por morbidade e mortalidade em paciente obstétrica³.

A pré-eclâmpsia grave implica lesões de órgãos. Caracteriza-se por pressões arteriais maiores ou iguais a 160 por 110 mmHg em repouso, proteinúria grave e oligúria (< 400 ml.24 h⁻¹), alterações visuais, cefaléia e outras alterações cerebrais, dor epigástrica, sinais de edema pulmonar e cianose e síndrome HELLP⁴⁻⁷.

O objetivo deste trabalho é apresentar a fisiopatologia, o tratamento farmacológico e as opções anestésicas para o parto normal ou cirúrgico, em pacientes com pré-eclâmpsia.

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para o aparecimento de pré-eclâmpsia são pré-eclâmpsia prévia, hipertensão arterial sistólica no início da gestação, história de hipertensão arterial crônica,

* Recebido do (Received from) CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB - UNESP), Botucatu, SP

1. Professora Adjunta Livre-Docente do CET/SBA da FMB - UNESP

2. Professora Titular do CET/SBA da FMB - UNESP

Apresentado (Submitted) em 04 de outubro de 2001

Aceito (Accepted) para publicação em 18 de dezembro de 2001

Correspondência para (Mail to):

Dra. Eliana Marisa Ganem

Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP

Distrito de Rubião Júnior

18618-970 Botucatu, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

história familiar de HIG, doença renal crônica, lúpus eritematoso, deficiência de proteína S, resistência à proteína C ativada, anticorpos anticardiolipina circulantes, nuliparidade, obesidade, aumento da massa trofoblástica (gestações múltiplas e gestação molar), diabetes, eritroblastose fetal, poliidrâmnio, especialmente em primigestas jovens e idade superior a 40 anos ¹.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia ainda não é totalmente conhecida, mas sabe-se que é multifatorial, envolvendo vários órgãos ⁸.

Durante gestação normal, as artérias espiraladas uterinas são transformadas de vasos de alta resistência em vasos de baixa resistência para prover as necessidades do crescimento do feto. Esta transformação é resultado da invasão trofoblástica das camadas arteriais. Nas mulheres com pré-eclâmpsia, a invasão trofoblástica deixa de ocorrer, ou ocorre de maneira inadequada, resultando em vasos de alta resistência e circulação placentária com baixo fluxo. A isquemia placentária e a hipóxia determinam lesão do endotélio vascular. Segue-se então um ciclo vicioso. A hipóxia placentária aumenta a produção de radicais livres que lesam o endotélio. A lesão endotelial, por sua vez, desencadeia a ativação plaquetária, a liberação de tromboxane (TXA₂) e serotonina e a agregação plaquetária, com obstrução do fluxo sanguíneo placentário. A hipóxia placentária também aumenta a produção de peróxidos lipídicos que prejudicam a síntese de prostaciclina, potente vasodilatador ⁹.

Asíntese de óxido nítrico está deficiente na pré-eclâmpsia. O óxido nítrico é molécula altamente reativa e moduladora da atividade celular. Dentre suas múltiplas funções está a capacidade de inibir a agregação plaquetária, promover o relaxamento do músculo liso vascular e funcionar como neurotransmissor. O óxido nítrico é produzido por enzimas chamadas coletivamente de sintetases de óxido nítrico. A placenta é importante fonte de sintetases de óxido nítrico, que se elevam na gestação ¹⁰.

São conflitantes os estudos em seres humanos relacionados ao óxido nítrico. Recentes publicações sugerem que na pré-eclâmpsia há aumento endógeno dos inibidores das enzimas sintetases de óxido nítrico ¹¹, com importante regulação compensatória da síntese placentária de óxido nítrico ¹². A lesão endotelial, ativando as plaquetas e promovendo a liberação de tromboxane (vasoconstritor), determina desequilíbrio com menor produção de prostaciclina e óxido nítrico (vasodilatadores), gerando estado de vasoconstrição generalizada.

Há aumento na sensibilidade vascular à angiotensina e à norepinefrina, resultando em vasoespasmo intenso, com redução na perfusão dos órgãos, o que é característica da pré-eclâmpsia ^{1,9}.

A lesão endotelial também pode produzir pró-coagulantes e aumentar a permeabilidade capilar. Por fim, aumento anormal no cálcio livre intracelular e na atividade dos fatores de coagulação, bem como alteração no manuseio dos ácidos

gordurosos pelo fígado, também estão implicados na patogênese da pré-eclâmpsia ⁹.

ALTERAÇÕES NOS DIVERSOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Sistema Cardiovascular

A pré-eclâmpsia manifesta-se precocemente na gestação como um estado hiperdinâmico. O estado hiperdinâmico que se mantém acarreta lesões endoteliais mecânicas, as quais alteram a produção de mediadores humorais de reatividade do músculo liso, elevando a resistência vascular sistêmica, que determina hipertensão arterial e diminui o volume circulante, aumentando o trabalho ventricular ¹.

A hipertensão arterial decorrente da elevação na resistência vascular é o sinal precoce da pré-eclâmpsia. A maior resistência vascular é resultado do aumento da atividade simpática, uma resposta exagerada à adrenalina e à noradrenalina circulantes, e do aumento da sensibilidade à angiotensina II ⁹.

O aumento na resistência vascular sistêmica é consistente com o vasoespasmo generalizado, havendo menor perfusão de vários órgãos. Apesar da elevada pós-carga, como a maioria das gestantes não possui doença cardíaca coexistente, compensa esta elevação incrementando o trabalho cardíaco para manter normal o débito cardíaco. Por isso a citação de ventrículo esquerdo hiperdinâmico. Contudo, se o volume intravascular e a resistência periférica excederem a capacidade de compensação do coração, pode haver edema pulmonar com depressão da função ventricular ¹³.

Outros achados hemodinâmicos são complexos e se alteram durante a evolução da doença. Assim, o índice cardíaco e a pressão de oclusão da artéria pulmonar podem variar de normais a elevados. A pressão venosa central altera-se significativamente na pré-eclâmpsia grave, observando-se grande disparidade entre pressão venosa central e pressão de oclusão da artéria pulmonar ⁹.

Nas pacientes mais graves, há diminuição no volume plasmático de 30 a 40%. Há também redução nas concentrações de albumina plasmática, como resultado da proteinúria e da perda capilar, ocorrendo diminuição na pressão coloidosmótica ⁹ de 22 mmHg para 15 mmHg, ou até menos, nas formas graves, sendo mais intensa no período pós-parto, em virtude do deslocamento de líquidos do espaço intersticial para o intravascular ¹⁴.

Sistema Respiratório

Apesar de raro, o edema pulmonar é complicação séria da pré-eclâmpsia. Sibai e col. ¹⁵ relataram incidência de 2,9%. Mais de 70% dos casos ocorreram após o parto.

A baixa pressão coloidosmótica, o aumento da pressão hidrostática intravascular e o aumento na permeabilidade capilar decorrente da lesão endotelial contribuem para o desenvolvimento do edema pulmonar ⁹. A diferença entre a pressão coloidosmótica e a pressão de oclusão da artéria pulmonar é diretamente proporcional ao risco de edema pulmonar não cardiogênico. Uma diferença menor que quatro

indica que a pressão coloidosmótica não consegue exercer força suficiente que se contraponha à pressão hidrostática, o que força o líquido para o espaço intersticial pulmonar¹⁶. Na grávida com pré-eclâmpsia, o excesso de sódio e a retenção de água associada à diminuição da pressão coloidosmótica levam a transudação de líquido para o espaço intersticial, podendo ocasionar edema e, como consequência, estreitamento da região da faringe e laringe¹⁷.

Sistema Nervoso Central

As convulsões eclâmpicas são as mais sérias complicações da pré-eclâmpsia. A incidência de eclâmpsia é de 0,04% nos EUA¹⁸ e 0,05% no Reino Unido¹⁹. Somente 50% das mulheres que desenvolvem eclâmpsia apresentam sinais e sintomas de pré-eclâmpsia⁹.

Cefaléia, distúrbios visuais, dor epigástrica ou no quadrante superior direito do abdome são sintomas comuns que antecedem a convulsão. As pacientes podem apresentar hiperreflexia e clônus. É importante salientar que a tríade hipertensão arterial, proteinúria e edema está presente, frequentemente, mas não invariavelmente²⁰.

Apesar de cerca de 70% das pacientes apresentarem convulsões antes do parto, a eclâmpsia pode ocorrer em qualquer momento, até muitos dias após o parto²¹.

São fatores de risco para eclâmpsia: doença renal ou hipertensão arterial prévia, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia prévias, nuliparidade, gestação múltipla, triploidia, gestação molar, lupus eritematoso sistêmico²².

As convulsões são de natureza tônico-clônica, caracterizadas por contrações musculares rítmicas, seguidas por período de apnéia⁴. As causas da convulsão não são claras e vários processos estão implicados na explicação dessa etiologia. Áreas de vasoespasmo cerebral podem ser suficientes para determinar isquemia focal, a qual provocaria convulsões²³. Hemorragia intracerebral, encefalopatia hipertensiva e coagulação intravascular disseminada são outras causas potenciais de convulsão²⁴.

É importante salientar que outros processos neurológicos latentes, como epilepsia, meningite, encefalite, acidentes vasculares e tumores cerebrais devem ser considerados quando ocorrem convulsões²⁴, especialmente após 24 horas do parto²⁵, apesar de estar descrito um caso de convulsão decorrente de eclâmpsia no 23º dia de puerpério²¹.

Sistema Renal

A doença renal é classificada como síndrome urêmica hemolítica induzida pela gravidez. Há lesão endotelial imunorreativa²⁶ que determina agregação plaquetária e depósito de fibrina no leito vascular renal²⁷. A diminuição no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular, assim como o aumento concomitante nas concentrações de renina, de fator natriurético atrial, de angiotensina e de catecolaminas pode resultar em oligúria e insuficiência renal¹. A extensão do comprometimento renal correlaciona-se com a gravidade da doença.

Também podem ser encontrados proteinúria, originária da permeabilidade às proteínas, aumento nas concentrações de creatinina sérica e hiperuricemia. Desde que os valores de uréia e creatinina durante a gestação correspondem à metade dos valores de pacientes não grávidas, concentrações de creatinina maiores ou iguais a 1 mg.dl⁻¹ podem indicar insuficiência renal. As alterações hipertensivas são responsáveis por 50% dos casos de insuficiência renal aguda na gestação²⁸.

Sistema Hepático

Rotineiramente, o comprometimento hepático é mínimo na pré-eclâmpsia, porém, quando a hipertensão arterial é intensa, há lesão hepatocelular, provavelmente secundária ao vasoespasmo e à isquemia, resultando em hemorragia periportal, aumento nas concentrações de transaminases, edema subcapsular generalizado e até hematoma, levando à ruptura hepática²⁹.

Alterações Hematológicas e Sistema de Coagulação

Embora a água corpórea total esteja aumentada, o volume plasmático está diminuído, observando-se hemoconcentração¹.

A trombocitopenia é uma anormalidade hematológica mais frequente na pré-eclâmpsia³⁰, mas raramente é inferior a 100.000 mm⁻³¹⁶. É decorrente do aumento no consumo de plaquetas (agregação nos locais de lesão endotelial), da diminuição da meia-vida ou da sua destruição por mecanismos imunes. O aumento nas concentrações séricas de proteínas específicas das plaquetas, como β -tromboglobulinas e fator IV plaquetário, é sugestivo de agregação e desgranulação plaquetárias³¹.

Geralmente, as vias extrínsecas e intrínsecas da coagulação estão normais, demonstrando que a destruição das plaquetas não é provocada pela atividade da trombina e pela formação do coágulo. A coagulação intravascular disseminada é rara e nunca é encontrada na ausência de trombocitopenia moderada ou intensa³⁰.

Mesmo nas formas mais leves da doença há lesão de células vermelhas consequente à lesão da célula endotelial e ao vasoespasmo. O aumento no catabolismo do heme produz valores elevados de carboxihemoglobina, desviando a curva de dissociação da oxihemoglobina para a esquerda, o que diminui a liberação de oxigênio para o conceito e aumenta o risco de sofrimento fetal e de retardo de crescimento intra-uterino. A P50 normal na gestação é em torno de 30 mmHg e na pré-eclâmpsia é de 24,4 mmHg³².

A síndrome HELLP, descrita pela primeira vez em 1982 por Weinstein, caracteriza-se por anemia hemolítica, alteração hepática e trombocitopenia e se desenvolve como forma atípica e complicada da pré-eclâmpsia grave. Está associada à falência de múltiplos órgãos devido à alteração circulatória generalizada^{33,34}.

Pode-se apresentar inicialmente com aparência benigna engasgada, com mínimas alterações no número de plaquetas e

nos testes de função hepática. Os aumentos na pressão sanguínea e a alteração renal mostram-se discretos ou ausentes, podendo progredir rapidamente para um quadro completo de síndrome HELLP³⁵. A incidência varia de 2 a 12% e é alta em virtude do retardo no seu diagnóstico e na resolução do parto³⁶.

A síndrome é observada antes ou após o parto. Sibai e col.³⁶ relataram que de 309 pacientes que desenvolveram síndrome HELLP, 69% apresentaram-na antes do parto e 31%, após. Quando ocorre no puerpério, o seu aparecimento dá-se, principalmente, de 24 a 48 horas após o nascimento do feto⁹, embora seja descrito que o início das manifestações possa ocorrer poucas horas ou até 6 dias após o parto¹⁵. O diagnóstico de síndrome HELLP é baseado em dados laboratoriais³⁷:

- 1) hemólise observada em esfregaço de sangue periférico, sugestiva de anemia hemolítica microangiopática, e aumento nas concentrações de bilirrubina (≥ 12 mg.dl⁻¹);
- 2) enzimas hepáticas elevadas (aumento da transaminase glutâmica oxalacética ≥ 70 U/L e aumento da desidrogenase láctica > 600 UL);
- 3) baixa contagem plaquetária (< 100.000 mm⁻³).

Os sinais clássicos de hemólise microangiopática aparecem nos estágios avançados da doença, quando o prognóstico materno e fetal está comprometido. A haptoglobina e α_2 β_2 -globulina são parâmetros sensíveis e indicadores precoces de hemólise sub-clínica³⁸. Pacientes com síndrome HELLP apresentam marcante diminuição nos valores de haptoglobina. Com auxílio da haptoglobina, LDH e de trombócitos pode-se reconhecer a síndrome HELLP incipiente 1 a 2 dias antes da instalação completa do quadro.

Há forte associação entre síndrome HELLP e eclâmpsia no pré e pós-parto³⁹. A incidência de síndrome HELLP é influenciada pela idade, raça, paridade e duração da pré-eclâmpsia ou presença de eclâmpsia³⁶.

Tipicamente, as pacientes são brancas e múltíparas, que têm história prévia de mau controle gestacional, com idade acima de 25 anos. Apresentam-se, antes do termo, com queixa de dor epigástrica ou dor no hipocôndrio direito e náusea, com ou sem vômito. Algumas queixam-se de sintomas não específicos, como os de uma infecção viral. Cerca de 90% queixam-se de indisposição antes do aparecimento da síndrome. Podem ocorrer cefaléias, convulsões, paralisia de nervos cranianos, além de hemorragia vítrea e descolamento de retina^{33,37,40}.

Ao exame físico observa-se aumento de sensibilidade no hipocôndrio direito. A hipertensão arterial pode estar ausente, ser leve ou intensa⁴⁰. Aproximadamente 40 a 60% das pacientes apresentam hipertensão arterial grave^{40,41}. Muitas vezes, a dor epigástrica e os exames laboratoriais são os únicos dados indicativos da síndrome.

Ocasionalmente, a síndrome HELLP associa-se à hipoglicemia, resultando em coma, hiponatremia e cegueira cortical^{42,43}.

A mortalidade materna varia de 3,4% a 24,2%³⁶ e a mortalidade perinatal, de 9,4% a 60%, usualmente sendo secundária ao descolamento da placenta, à asfixia intra-uterina e às complicações da prematuridade³⁶.

A fisiopatologia da síndrome HELLP, como a da pré-eclâmpsia, é pouco conhecida.

A anemia hemolítica microangiopática é a marca da síndrome HELLP. A hemólise é secundária à passagem das células vermelhas através de rede de fibrina nos vasos sanguíneos contraídos e com lesão endotelial, resultando em liberação de fosfolípidos, que perpetuam a agregação plaquetária intravascular⁴⁴.

A dor no hipocôndrio direito e epigástrica é secundária à obstrução do fluxo sanguíneo nos sinusóides, secundária ao depósito de fibrina³⁵. A lesão hepática que classifica a síndrome é a necrose parenquimatosa ou periportal. É improvável que a lesão hepática na síndrome HELLP seja apenas decorrente de constrição da artéria hepática. Existe também diminuição no fluxo sanguíneo portal. No pós-parto, o vasoespasmio arterial é prontamente revertido, porém o aumento na resistência ao fluxo na circulação portal (decorrente do depósito de fibrina) não, retornando ao normal mais lentamente⁴⁵.

A diminuição das plaquetas circulantes é secundária ao aumento do consumo. As plaquetas circulantes aderem ao colágeno exposto nos locais de endotélio vascular lesado.

Na pré-eclâmpsia, há alterações morfológicas funcionais e bioquímicas que evidenciam lesão endotelial. As mudanças morfológicas nos rins⁴⁶, nas artérias espiraladas⁴⁷, no fígado⁴⁸ e na artéria umbilical⁴⁹ sugerem alterações endoteliais ou na parede dos vasos na pré-eclâmpsia.

Evidência funcional direta de alterações na permeabilidade das células endoteliais na pré-eclâmpsia é o aumento na velocidade de desaparecimento do azul de Evans do compartimento vascular⁵⁰.

As alterações bioquímicas incluem aumento na relação tromboxane/prostaciclina (a maior fonte de prostaciclina é o endotélio) e aumento das concentrações plasmáticas de substâncias localizadas nas membranas das células endoteliais, como antígeno do fator VIII⁵¹ e fibronectina⁵², várias semanas ou vários meses antes do aparecimento da doença clínica.

PRINCÍPIOS GERAIS DE CONTROLE DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A detecção precoce dos sintomas é importante na prevenção das seqüelas devastadoras da pré-eclâmpsia. Inicialmente, devem-se realizar exames laboratoriais que incluam contagem de plaquetas, testes de função hepática, exame de urina para detectar proteinúria, uréia e creatinina sanguíneas.

A realização precoce da contagem plaquetária prevê, de modo excelente, a trombocitopenia subsequente. Se for inferior a 100.000 mm⁻³, está indicada avaliação da coagulação⁹.

O controle da paciente pré-eclâmptica inclui adequada monitorização fetal, prevenção de convulsões, controle ativo do trabalho de parto, manutenção da perfusão útero-placentária, promoção de analgesia adequada para o trabalho de parto e anestesia segura para o parto cirúrgico⁹.

O parto é o tratamento curativo. O parto imediato está indicado em hipertensões graves com pressão arterial persistentemente elevada por 24 a 48 horas, trombocitopenia progressiva ou coagulação intravascular disseminada, disfunção hepática, síndrome HELLP, eclâmpsia e diagnóstico de sofrimento fetal⁹.

A prematuridade é o maior fator de morbidade e mortalidade neonatais. Assim, sempre que possível, deve-se prolongar a gestação pelo menos por 48 horas a fim de administrar esteróides para a mãe e acelerar a maturidade pulmonar fetal⁹. É importante ressaltar que o parto deve ocorrer após o equilíbrio hemodinâmico materno e que deve ser considerado o tratamento do recém-nascido com surfactante.

Controle da Hipertensão Arterial

A pressão diastólica maior que 110 mmHg está associada à perda da auto-regulação cerebral, encefalopatia hipertensiva e/ou hemorragia cerebral. Hemorragia cerebral é a maior causa de morte materna (60%). A hipertensão arterial também predispõe à isquemia miocárdica e descolamento da placenta.

A terapia anti-hipertensiva tem como principal objetivo prevenir a hemorragia cerebral sem que haja alteração no fluxo sanguíneo útero-placentário e na função renal materna. Recomenda-se que a pressão arterial diastólica permaneça entre 90 mmHg e 110 mmHg⁹.

A hidralazina, vasodilatador arteriolar, é a droga mais comumente utilizada para o controle da pressão arterial. Como desvantagem, apresenta início de ação lento e não previsível e determina taquicardia reflexa materna⁵³, podendo ser necessária a utilização de β -bloqueadores para o seu controle. Em virtude de o volume intravascular materno estar reduzido, a hidralazina pode determinar hipotensão arterial materna com hipoperfusão útero-placentária⁹, que é prontamente corrigida com efedrina. Cefaléia, tremores e vômitos também são efeitos colaterais da droga⁹.

O labetalol, β -bloqueador não-seletivo com alguma propriedade α -bloqueadora (7:1), mostrou-se eficaz em reduzir a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial sem aumentar a frequência cardíaca¹. Deve ser utilizado com cuidado em mulheres com doenças broncoconstritoras e com comprometimento da função miocárdica. Após doses elevadas, ou se houver hipoxemia fetal, o labetalol determina bradicardia neonatal e hipotensão arterial⁹. Pode ser utilizado para prevenir as respostas hipertensivas à intubação traqueal, durante a indução de anestesia geral. O labetalol possui propriedades antidisrímicas que protegem as pacientes do excesso de catecolaminas circulantes⁹.

Anifedipina e os demais bloqueadores do canal do cálcio são potentes relaxantes da musculatura lisa vascular e podem aumentar o fluxo sanguíneo renal⁵⁴. Agem rapidamente re-

duzindo a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial. A taquicardia é menos comum que com o uso da hidralazina, mas a cefaléia limita o seu uso. Existe a possibilidade de ocorrer hipotensão arterial grave com subsequente sofrimento fetal agudo em pacientes que estão recebendo sulfato de magnésio⁹. O magnésio também atua como bloqueador de canal de cálcio⁵⁵.

A nitroglicerina, potente venodilatador, apresenta rápido início de ação e curta duração de ação. Em pacientes com hipovolemia importante desencadeia hipotensão arterial grave que é evitada com expansão volêmica prévia. A droga atravessa rapidamente a placenta sem determinar efeitos colaterais no feto⁹.

O nitroprussiato é potente vasodilatador arterial, podendo desencadear taquicardia materna reflexa. Na pré-eclâmpsia grave produz hipotensão intensa e bradicardia paradoxal⁵⁶, mesmo em pequenas doses ($0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Esta terapêutica requer cateter intra-arterial para monitorizar a pressão arterial materna¹.

Três drogas devem ser evitadas no período anterior ao parto por desencadear efeitos adversos fetais: o esmolol (em estudos animais) que causa bloqueio β -adrenérgico prolongado no feto apesar de seu rápido declínio plasmático⁵⁷; a clonidina, que, em animais, quando administrada por via parenteral, determina hipoxemia materna e fetal, aumentando o tônus uterino e diminuindo o fluxo sanguíneo uterino⁵⁸, e inibidores da enzima conversora da angiotensina que têm sido associados à hipotensão arterial neonatal, falência renal neonatal e teratogênese⁵⁹.

Controle dos Líquidos Intravenosos

O controle na administração de líquidos tem como objetivo manter volume intravascular suficiente para perfundir os órgãos vitais e manter débito urinário, bem como evitar hipotensão arterial no início da anestesia neuroaxial, hidratação em excesso e edema pulmonar¹⁶.

A hidratação deve ser realizada com solução colóide ou cristalóide, não se tendo estabelecido, ainda, a superioridade de uma solução sobre a outra. Os colóides têm a vantagem de auxiliar a correção da pressão coloidosmótica, mas há o risco de elevar excessivamente a pressão venosa central, especialmente após o nascimento da criança, determinando edema pulmonar. Os cristalóides podem exacerbar edema já existente por extravasamento capilar¹⁶.

Não existe consenso sobre qual volume de líquido é o ideal para ser administrado às pacientes com pré-eclâmpsia⁶⁰, uma vez que a maioria dos estudos sobre reposição hídrica na gestação é realizada em pacientes sadias⁶¹.

Sharma⁹ cita que cristalóides podem ser administrados em volume de $1 \text{ a } 2 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, monitorizando-se continuamente o débito urinário e os valores da pressão venosa central ou da pressão de oclusão da artéria pulmonar. Infusões rápidas de cristalóides em volumes que variam de 250 ml a 500 ml podem ser administrados em pacientes oligúricas.

Também está descrito que, em pacientes com pré-eclâmpsia grave, a administração de 500 a 1000 ml de solução de albu-

mina a 5% determinou aumento no débito cardíaco e redução na resistência vascular sistêmica com efeitos mínimos na pressão arterial⁶².

A monitorização invasiva com cateter para aferição da pressão venosa central e cateter na artéria pulmonar raramente é necessária, sendo que sua indicação fica restrita à oligúria que não responde à carga fluidica, ao edema pulmonar, às instabilidades hemodinâmicas que não respondem a vasodilatadores e inótrópicos e às pacientes que apresentem doenças coexistentes significativas, como doença cardíaca congênita^{9,16}.

Nos casos mais graves de pré-eclâmpsia e em especial nas pacientes com oligúria, as medidas de pressão venosa central são úteis para determinar a reposição volêmica adequada.

A monitorização do débito urinário é sempre útil nas pacientes com baixo volume plasmático.

Profilaxia das Convulsões

O sulfato de magnésio tem sido utilizado na profilaxia das convulsões. É considerada droga segura, uma vez que as gestantes permanecem acordadas e alertas com os reflexos protetores laríngeos intactos. Estudos recentes demonstram a superioridade do sulfato de magnésio na profilaxia das convulsões e na prevenção das convulsões recorrentes na eclâmpsia⁶³.

Os efeitos anticonvulsivantes do sulfato de magnésio parecem ser decorrentes da inibição dos receptores NMDA. A droga também atua na junção neuromuscular, determinando redução na pressão arterial por vasodilatação, atenuando a labilidade pressórica e provocando vasodilatação nos vasos cerebrais de pequeno calibre.

As concentrações terapêuticas variam de 5 a 9 mg.dl⁻¹ (normal - 1,7 a 2,4 mg.dl⁻¹). Valores plasmáticos de 12 mg.dl⁻¹ determinam perda dos reflexos tendinosos, sendo que paralisia respiratória ocorre com 15 a 20 mg.dl⁻¹ e assistolia, com 25 a 30 mg.dl⁻¹⁹.

Ausência de reflexo patelar é o primeiro sinal de toxicidade pelo sulfato de magnésio. O débito urinário deve ser constantemente averiguado, porque a toxicidade é frequentemente observada em pacientes com insuficiência renal oligúrica. O tratamento da toxicidade inclui a interrupção da terapia, oxigênio, suporte cardiopulmonar e cálcio (10 ml de gluconato de cálcio em 2 minutos)⁹.

Avaliação Pré-Anestésica

Para diminuir a mortalidade e morbidade relacionadas à anestesia, deve-se ter tempo suficiente para avaliação pré-anestésica completa. Anestesiologistas e obstetras devem, juntos, controlar o trabalho de parto e o parto. A pressão arterial necessita ser acuradamente mensurada e os sinais de edema pulmonar, pesquisados. Avaliam-se o débito urinário, a presença de proteinúria, a creatinina sérica ou a depuração de creatinina, que podem refletir o grau de hipovolemia ou a disfunção tubular renal. A avaliação meticulosa das

vias aéreas é imprescindível, mesmo quando a anestesia regional é a planejada. Rouquidão ou estridor podem refletir edema laríngeo.

Avaliação da Coagulação

A contagem de plaquetas é importante rastreador inicial de coagulopatia⁹. Trombocitopenia e coagulopatia contra-indicam a anestesia regional e a trombocitopenia ocorre em aproximadamente 18% de mulheres com pré-eclâmpsia, observando-se até valores de 50% naquelas com pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia³⁵. A literatura indica que a contagem plaquetária de 100.000/mm⁻³ é segura para a realização da anestesia regional, contudo não é conhecida qual a menor contagem que ainda proporciona segurança.

Alguns autores não recomendam a realização de anestesia peridural em paciente com contagem plaquetária menor que 100.000/mm⁻³. Entretanto, outros autores⁶⁴ realizaram anestesia peridural em pacientes com contagem plaquetária que variou de 69.000/mm⁻³ a 98.000/mm⁻³ e não observaram qualquer problema neurológico no pós-parto. Recomendam, contudo, que se utilizem concentrações baixas de anestésico local, que se avalie o bloqueio motor a cada hora e que em presença de bloqueio motor prolongado seja realizada a tomografia ou a ressonância magnética imediatamente, para se excluir a presença de hematoma.

Algumas pacientes com pré-eclâmpsia e síndrome HELLP podem se apresentar com contagem aceitável de plaquetas, anormalidades na função plaquetária e tempo de sangramento prolongado⁶⁵. O tempo de sangramento não é considerado teste confiável como indicador de função plaquetária ou risco de hemorragia, não sendo útil para determinar a segurança de se introduzir cateter no espaço peridural³⁵.

O tromboelastograma (TEG) é o teste mais útil e avalia todas as fases da coagulação e fibrinólise³⁵. Estudos com TEG têm mostrado hipocoagulabilidade quando a contagem plaquetária é menor que 100.000/mm⁻³⁶⁶. Contudo, Orlikowski e col.⁶⁷ não contra-indicaram a utilização de anestesia regional em pacientes com pré-eclâmpsia e contagem plaquetária de 75.000/mm⁻³ e que apresentavam hemostasia normal ao tromboelastograma.

Tarshis e col.¹⁶ ressaltam a importância da avaliação de cada caso individualmente quando a contagem plaquetária está entre 80.000/mm⁻³ - 100.000/mm⁻³. Por exemplo, se há redução acentuada na contagem plaquetária em duas amostras consecutivas, sugerindo coagulação intravascular disseminada, então o bloqueio não deve ser realizado, mesmo que a contagem plaquetária esteja mais elevada que 100.000 mm⁻³. Por outro lado, em pacientes com valores de plaquetas abaixo de 100.000 mm⁻³, a serem submetidas à cesariana de emergência, porém com sinais de dificuldade de acesso das vias aéreas, deve-se avaliar o risco-benefício de realizar bloqueio regional.

Também Sharma⁹ não contra-indica a anestesia regional em pacientes com pré-eclâmpsia e contagem plaquetária estável entre 100.000/mm⁻³ e 75.000/mm⁻³, sem evidências clínicas de sangramento em 4 a 8 horas antes da anestesia.

Entretanto, orienta que frente a contagens inferiores a $100.000/\text{mm}^{-3}$, devem ser realizados todos os testes de coagulação antes da anestesia regional, com tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP), concentração de fibrinogênio e/ou tromboelastograma.

Na paciente pré-eclâmptica com trombocitopenia há sempre a preocupação de formação de hematoma após a realização da anestesia regional. Embora o risco seja pequeno deve-se sempre pesar a relação risco/benefício para a execução da técnica.

As contra-indicações da anestesia regional incluem evidências de coagulopatia (hemorragia, equimoses, petéquias) ou de consumo de plaquetas e de fatores de coagulação (rápida diminuição na contagem de plaquetas, TP e TTP aumentados e baixa concentração de fibrinogênio).

ANESTESIA PERIDURAL PARA ANALGESIA DE PARTO

A anestesia peridural é recomendada nas pacientes com pré-eclâmpسيا, devendo ser avaliada a contagem de plaquetas e a função plaquetária antes da realização da mesma³⁵. Ela fornece alívio eficaz da dor durante o trabalho de parto e o parto, atenuando a resposta hipertensiva à dor intensa⁹. Por diminuir as concentrações de catecolaminas circulantes, proporciona bom controle da pressão arterial e melhora o fluxo sanguíneo intervuloso⁶⁸.

O volume intravascular deve ser avaliado para se evitem os efeitos adversos da simpatectomia⁶⁹. A pressão sanguínea materna deve ser controlada farmacologicamente, evitando-se a compressão da aorta e da veia cava nesse grupo de pacientes⁷⁰.

Nos casos mais graves pode ocorrer hipotensão arterial importante e abrupta após a realização do bloqueio, que é contornada induzindo-se o bloqueio lentamente, com doses fracionadas de anestésico local associadas à criteriosa hidratação com cristalóides⁹.

A utilização de dose teste na paciente é controversa⁷¹. Os autores favoráveis postulam que a absorção de epinefrina determina diminuição na resistência vascular sistêmica secundária aos seus efeitos β -agonistas⁷². Os que são contrários afirmam que a injeção intravascular pode diminuir significativamente a velocidade do sangue umbilical, comprometendo o fluxo sanguíneo útero-placentário¹⁶ e que até mesmo pequenas quantidades de epinefrina exacerbam a hipertensão arterial já existente, o que é potencialmente perigoso para a mãe e para o feto⁷³.

Enquanto a gestante normal apresenta resposta atenuada às catecolaminas endógenas e exógenas⁷⁴, as pacientes com pré-eclâmpسيا não têm esta resposta adaptativa⁷⁵ e podem ser catastróficas as conseqüências de injeção intravascular inadvertida de soluções contendo epinefrina na paciente com hipertensão arterial.

Alguns autores afirmam que a eficácia da epinefrina, contida na dose teste, em avaliar possível injeção intravascular de anestésico local, determinando alterações hemodinâmicas, é limitada em pacientes obstétricas, porque este grupo de

pacientes parece ser menos sensível aos efeitos cronotrópicos das doses de epinefrina⁷⁶ e as alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial determinadas pela dor do trabalho de parto podem tornar difícil a interpretação deste teste⁷⁷.

A realização da analgesia de parto com anestesia peridural não aumenta a incidência de cesariana, sofrimento fetal, distócia, edema pulmonar e falência renal⁷⁸. A peridural contínua é técnica flexível que além de fornecer analgesia eficaz durante o trabalho de parto e o parto vaginal possibilita a realização de cesariana e de analgesia pós-operatória⁶⁹.

A analgesia e a anestesia peridural podem ser obtidas pela técnica de bloqueio segmentar com injeções intermitentes de anestésico local e/ou opióides ou pela técnica de bloqueio completo com injeções intermitentes ou infusões contínuas de anestésico local e/ou opióides. O bloqueio segmentar pode ser utilizado no primeiro estágio do trabalho de parto e limita a analgesia nos dermatomos de T₁₀ a L₁ e no segundo estágio, nos dermatomos de S₂ a S₄. Esta técnica é desvantajosa quando o trabalho de parto evolui rapidamente, porque a paciente fica sem analgesia sacral durante determinado período de tempo. A técnica de bloqueio completo fornece analgesia sensitiva de T₁₀ a S₅ por meio de infusão contínua. As vantagens desta técnica são analgesia e altura de bloqueio constantes, menor variação nos sinais vitais, menor incidência de bloqueio espinhal elevado ou injeção intravascular de anestésico local⁷⁹.

Para analgesia de parto é importante utilizarem-se pequenas doses de anestésico local que bloqueiam apenas as fibras sensitivas e evitam a instalação do bloqueio motor, possibilitando a deambulação materna durante a analgesia e as várias posições, bem como a força, necessárias para o período expulsivo. Neste particular, a ropivacaína, que possui a menor afinidade pelas fibras motoras e maior afinidade pelas fibras sensitivas, tem sido muito utilizada, desde o seu aparecimento na prática clínica, em concentrações de 0,2% ou até menores que esta⁸⁰.

A analgesia de parto também pode ser realizada com a técnica combinada raquianestesia-peridural. Esta apresenta a vantagem de início de ação rápido, determinando discreto bloqueio motor e mínimas alterações hemodinâmicas. É particularmente indicada quando se deseja analgesia intensa com tempo de latência curto e mobilidade da paciente preservada. Ela é realizada com a administração subaracnóidea de fentanil em doses que variam de 15 μg a 25 μg ou sufentanil em doses de 2,5 μg a 5 μg em associação com bupivacaína, 2,5 mg. Através do cateter peridural administram-se doses baixas de ropivacaína a 0,125% ou 0,0625% com fentanil (2 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) ou sufentanil (0,3 a 0,5 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$)⁸¹.

A utilização da técnica contínua de infusão do anestésico local reduz a dose total utilizada para analgesia⁸², especialmente se a paciente controlar a analgesia, como foi observado por Ferrante e col.⁸² quando empregaram a bupivacaína a 0,125% associada ao fentanil (2 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) em infusão contínua de 6 a 10 $\text{ml}.\text{h}^{-1}$, doses de demanda de 5 ml e tempo de bloqueio de 15 a 30 minutos.

A adição de opióide ao anestésico local, atuando sinergicamente, reduz a dose de cada agente e a incidência de complicações, diminuindo a extensão do bloqueio simpático e motor e a incidência de hipotensão postural⁸³.

ANESTESIA PARA OPERAÇÃO CESARIANA

Para operação cesariana sem emergência a anestesia peridural é induzida de maneira lenta e fracionada, iniciando-se com infusão intravascular de líquidos em volume suficiente para evitar a hipotensão materna. O anestésico local é introduzido através de cateter instalado no espaço peridural em doses fracionadas de 3 ml em volumes suficientes para obter analgesia entre T₈ - T₁₀. Hipotensões arteriais maternas mais profundas devem ser tratadas com doses pequenas de efedrina e aumento na hidratação. Uma vez estabilizado o estado hemodinâmico materno e na ausência de repercussões fetais a anestesia deve atingir o dermatomo sensitivo T₄^{1,4}.

É importante que se avalie, antes da indução da anestesia peridural, a hidratação da paciente, uma vez que a simpatectomia, nestes casos, é mais extensa. A monitorização invasiva pode ser necessária nas gestantes mais graves, permitindo que a hidratação aguda e a administração de agentes pressores possam ser fracionadas de acordo com o débito cardíaco, as pressões de enchimento e a resistência vascular sistêmica⁶⁹.

A anestesia subaracnóidea e a técnica que combina esta com a peridural podem ser empregadas nas cesarianas. Sharma⁹ realizou ambas as técnicas para cesarianas eletivas ou urgentes, em pacientes com pré-eclâmpsia leve ou grave, com a pressão arterial bem controlada (pressão arterial diastólica menor que 105 mmHg). A anestesia subaracnóidea mostrou-se de instalação rápida e segura, especialmente nos casos de sofrimento fetal agudo. Este autor considera a raqui-anestesia como opção para os casos de coagulopatia incipiente (trombocitopenia), em virtude do menor calibre da agulha, evitando o possível trauma decorrente da introdução do cateter. As pacientes podem desenvolver hipotensão arterial súbita e intensa, mas esta é facilmente corrigida com doses de efedrina e aumento na infusão de líquidos⁹.

Hood e col.⁸⁴ realizaram estudo retrospectivo sobre o que ocorreu em pacientes com pré-eclâmpsia grave submetidas à anestesia regional com a técnica peridural ou subaracnóidea para a realização de operação cesariana e não observaram diferenças na redução da pressão arterial materna entre os dois grupos. Contudo, as pacientes submetidas à anestesia subaracnóidea receberam maior hidratação com cristaloídes que aquelas submetidas à peridural (1780 ± 838 x 1359 ± 674 ml).

Os escores de Apgar e os valores de pH da artéria umbilical mantiveram-se normais, nos neonatos cujas mães foram submetidas à raqui-anestesia, quando a pressão arterial sistólica materna permaneceu maior ou igual a 80% dos valores obtidos inicialmente⁸⁵.

A anestesia geral para cesariana fica reservada para as pacientes muito graves (aquelas em que não houve tempo necessário para instituir terapia farmacológica adequada), para as pacientes com hipovolemia relativa (sem tempo adequado para correção) ou para aquelas que apresentam coagulopatia que contra-indica a anestesia regional¹.

A profilaxia para aspiração pulmonar deve ser realizada uma vez que o edema de face e de orofaringe pode tornar a intubação traqueal difícil. O edema diminui a abertura glótica e tubos traqueais de pequeno diâmetro devem estar disponíveis⁴.

A indução anestésica ideal deve utilizar agentes que não determinem instabilidade na pressão arterial materna. A indução com seqüência rápida está associada à hipertensão arterial materna, muitas vezes excedendo os limites da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral⁸⁶, levando à hemorragia cerebral e precipitando o edema pulmonar⁸⁷.

Drogas anti-hipertensivas de curta duração de ação podem minimizar as respostas hipertensivas durante intubação (labetalol 10 a 30 mg, nitroglicerina 50 a 100 µg) e sua infusão deve ser interrompida nos casos nos quais a hipotensão arterial ocorre, principalmente em decorrência de perda sanguínea aguda, nestas pacientes que já possuem depleção de volume.

As pacientes com pré-eclâmpsia apresentam diminuição da pseudocolinesterase que, somada aos efeitos determinados pela administração de sulfato de magnésio, altera a duração de ação da succinilcolina, prolongando-a. Os bloqueadores neuromusculares podem ser utilizados; entretanto, a monitorização da função neuromuscular é importante para adequação da dose e verificação da reversão do bloqueio⁸⁸, necessária antes da extubação.

O agente inalatório pode ser o isoflurano, que é vasodilatador e não altera a função hepática, como o halotano, e não determina convulsões, como o enflurano.

CONSIDERAÇÕES PÓS-PARTO

A monitorização da paciente deve continuar pelo menos por 24 horas no período pós-parto, porque muitos casos de edema pulmonar por mobilização dos líquidos ocorrem neste período¹⁵.

Nas anestésias regionais, após a reversão do bloqueio simpático, há aumento do volume do compartimento central. Pacientes com síndrome HELLP apresentam risco potencial de desenvolver eclâmpsia no pós-parto⁶⁹. A profilaxia para convulsões deve ser mantida até a resolução do estado pré-eclâmpico, ou seja, diurese espontânea e normalização da pressão arterial¹.

CONCLUSÕES

O conhecimento, pelo anestesiológico, da fisiopatologia, das formas de tratamento e das características farmacológicas das drogas utilizadas para o controle da hipertensão arterial e a profilaxia das convulsões, assim como sua interação com as drogas e técnicas anestésicas, possibilita a redu-

ção das complicações peri-operatórias e da mortalidade materna e fetal.

betes, fetal erythroblastosis, polyhydramnios, especially in young primiparous women or those aged above 40 years¹.

PATHOPHYSIOLOGY

Anesthesia in Pre-Eclampsia

Eliana Marisa Ganem, TSA, M.D., Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Gestation-induced arterial hypertension has different symptoms, sometimes presenting as mild pressure increases, sometimes as a disease severe enough to involve several organs and systems¹.

The American College of Gynecology and Obstetrics classifies gestational hypertensive changes in: 1) gestation-induced arterial hypertension (GIH) - in women developing arterial hypertension during gestation; pre-eclampsia - in hypertensive women developing proteinuria; eclampsia - in women with pre-eclampsia and developing seizures and/or coma and HELLP syndrome (thrombocytopenia with evidences of hemolysis and increased liver enzymes in pre-eclampsia patients); 2) chronic arterial hypertension - arterial hypertension developed before gestation; and 3) chronic arterial hypertension superimposed by pre-eclampsia or eclampsia².

Pre-eclampsia is characterized by arterial hypertension with proteinuria, generalized edema and appearing after the 20th week of gestation. Exceptionally it may appear in the beginning of the 2nd semester in patients with gestational trophoblastic disease¹. It is a complication affecting approximately 6% to 8% of gestations² being, together with eclampsia, substantially responsible for obstetric patients' morbidity and mortality³.

Severe pre-eclampsia implies organ injuries. It is characterized by blood pressures equal to or above 160 to 110 mmHg at rest, severe proteinuria and oliguria (< 400 ml.24h⁻¹), visual abnormalities, headache and other brain changes, epigastric pain, signs of pulmonary edema and cyanosis, and HELLP syndrome⁴⁻⁷.

This paper aimed at presenting pathophysiology, pharmacological treatment and anesthetic options for normal or surgical delivery in pre-eclampsia patients.

RISK FACTORS

Risk factors for pre-eclampsia are previous pre-eclampsia, systolic arterial hypertension in the beginning of gestation, history of chronic arterial hypertension, family history of GIH, chronic kidney disease, lupus erythematosus, protein S deficiency, resistance to activated protein C, circulating anticardiolipin antibodies, first gestation, obesity, increased trophoblastic mass (multiple gestations and molar gestation), dia-

Pre-eclampsia's pathophysiology is not thoroughly known, but it is multifactorial and involves several organs⁸.

During normal gestation, high resistance uterine spiral veins become low resistance vessels to provide fetal growth requirements. This transformation is the result of a trophoblastic invasion of arterial layers. In pre-eclampsia women, there is no or inadequate trophoblastic invasion resulting in high resistance vessels and low flow placental circulation. Placental ischemia and hypoxia lead to vascular endothelium injury. A vicious circle is then started. Placental hypoxia increases the production of free radicals which injure the endothelium. Endothelial injury, on the other hand, triggers placental activation, thromboxane (TXA₂) and serotonin release, and platelet aggregation, obstructing placental blood flow. Placental hypoxia also increases the production of lipidic peroxides, impairing prostacyclins synthesis, which is a potent vasodilator⁹.

Nitric oxide synthesis is impaired in pre-eclampsia. Nitric oxide is a highly reactive molecule modulator of cell activity. Among its several functions it is able to inhibit platelet aggregation, promote vascular smooth muscle relaxation and act as a neurotransmitter. Nitric oxide is produced by enzymes collectively called nitric oxide synthetase. Placenta is an important source of nitric oxide synthetase, which is increased in gestation¹⁰.

Human studies with nitric oxide are conflicting. Recent studies suggest that in pre-eclampsia there is an endogenous increase of nitric oxide synthetase enzyme inhibitors¹¹, with a major compensatory regulation of nitric oxide placental synthesis¹².

Endothelial injury, which activates platelets and promotes thromboxane release (vasoconstrictor), determines an imbalance with lower prostacyclins and nitric oxide production (vasodilators), and leads to a generalized vasoconstriction.

There is an increase in vascular sensitivity to angiotensin and norepinephrine, resulting in intense vasospasm, with decreased organ perfusion, typical of pre-eclampsia^{1,9}.

Endothelial injuries may also produce pro-coagulants and increase capillary patency. Finally, an abnormal increase in intracellular free calcium and coagulation factors activity, as well as changes in fatty acids handling by the liver, are also implied in pre-eclampsia pathogenesis⁹.

CHANGES IN DIFFERENT ORGANS AND SYSTEMS

Cardiovascular System

Pre-eclampsia is early manifested in gestation as a hyperdynamic state. This sustained hyperdynamic state causes endothelial mechanical injuries which affect the production of reactivity humoral mediators of smooth muscles, increasing systemic vascular resistance, which determines arterial

hypertension and decreases circulating volume, thus increasing ventricular work¹.

Arterial hypertension caused by increased vascular resistance is an early pre-eclampsia signal. A higher vascular resistance is the result of increased sympathetic activity, which is an exaggerated response to circulating epinephrine and norepinephrine, and of the increased sensitivity to angiotensin II⁹.

Increased systemic vascular resistance is consistent with generalized vasospasm and lower perfusion of several organs. In spite of increased afterload, since most pregnant women do not have coexistent cardiac disease, they compensate this increase by increasing heart work to maintain a normal cardiac output. This is the reason for a hyperdynamic left ventricle excitation. However, if intravascular volume and peripheral resistance exceed heart compensation ability, there may be a pulmonary edema with ventricular function depression¹³.

Other hemodynamic findings are complex and change during the evolution of the disease. So, heart index and pulmonary artery occlusion pressure may vary from normal to high. Central venous pressure is significantly changed in severe pre-eclampsia, with a wide discrepancy between central venous pressure and pulmonary artery occlusion pressure⁹. In more severe patients, there is a 30% to 40% decrease in plasma volume. There is also a decrease in plasma albumin concentration as a result of proteinuria and capillary loss, with a decrease in colloid osmotic pressure⁹ from 22 mmHg to 15 mmHg, or even less in severe cases, being more intense in the post-partum period due to the shift of fluids from the interstitial to the intravascular space¹⁴.

Respiratory System

Although rare, pulmonary edema is a severe pre-eclampsia complication. Sibai et al.¹⁵ have reported a 2.9% incidence with more than 70% of cases observed after delivery.

Low colloid osmotic pressure, increased intravascular hydrostatic pressure and increased capillary patency as a consequence of the endothelial injury contribute for the development of pulmonary edema⁹. The difference between colloid osmotic pressure and pulmonary artery occlusion pressure is directly proportional to the risk for non-cardiogenic pulmonary edema. A difference below four means that colloid osmotic pressure has not enough strength to oppose hydrostatic pressure, forcing the fluid to the pulmonary interstitial space¹⁶.

In pre-eclampsia pregnant women, excess sodium and water retention associated to decreased colloid osmotic pressure lead to fluid transudation to the interstitial space and may cause edema and, as a consequence, larynx and pharynx narrowing¹⁷.

Central Nervous System

Eclamptic seizures are the most severe pre-eclampsia complications. The incidence of eclampsia is 0.04% in the USA¹⁸

and 0.05% in the UK¹⁹. Only 50% of women developing eclampsia had signs and symptoms of pre-eclampsia⁹.

Headache, visual changes, epigastric or right upper abdominal pain are common symptoms preceding seizures. Patients may present with hyperreflexia and clonus. It is important to stress that the triad arterial hypertension, proteinuria and edema is frequently but not always present²⁰.

Although approximately 70% of patients presenting seizures before delivery, eclampsia may occur at any time, even several days after delivery²¹.

Risk factors for eclampsia are: renal disease or previous arterial hypertension, previous pre-eclampsia or eclampsia, nulliparity, multiple gestation, triploidy, molar gestation, systemic lupus erythematosus²².

Seizures are tonico-clonic, characterized by rhythmic muscle contractions followed by a period of apnea⁴. Seizure causes are not clear and several processes are implied in explaining such etiology. Brain vasospastic areas may be enough to determine focal ischemia which, in turn, would cause seizures²³. Brain hemorrhage, hypertensive encephalopathy and disseminated intravascular coagulation are other potential seizure causes²⁴.

It is important to highlight that other latent neurological processes, such as epilepsy, meningitis, encephalitis, strokes and brain tumors should be considered in the presence of seizures²⁴, especially 24 hours after delivery²⁵, although there is a report on eclampsia-induced seizure 23 days after delivery²¹.

Renal System

Renal disease is defined as pregnancy-induced hemolytic uremic syndrome. There is an immunoreactive endothelial injury²⁶ determining platelet aggregation and fibrin deposition on the renal vascular bed²⁷. Decreased renal blood flow and glomerular filtration rate, associated to simultaneous increase in rennin concentrations, arterial natriuretic factor, angiotensin and catecholamines may result in oliguria and renal failure¹. Renal involvement severity is a function of the severity of the disease.

Proteinuria, originated from patency to proteins, increase serum creatinine and hyperuricemia may also be observed. Since urea and creatinine values during gestation correspond to half the values of non-pregnant patients, creatinine concentrations equal to or higher than 1 mg.dl⁻¹ may indicate renal failure. Hypertensive changes are responsible for 50% of acute renal failures during gestation²⁸.

Liver System

In general, liver involvement is minor during pre-eclampsia, but when there is a severe arterial hypertension there is hepatocellular injury, probably secondary to vasospasm and ischemia, resulting in periportal hemorrhage, increase in transaminases concentration, generalized subcapsular edema and even hematoma, leading to liver rupture²⁹.

Hematological Changes and Coagulation System

Although total body water being increased, plasma volume is decreased and there is hemoconcentration¹.

Thrombocytopenia is the most frequent hematological abnormality in pre-eclampsia³⁰, but it is seldom lower than 100,000 mm⁻³¹⁶. It is a consequence of increased platelet consumption (aggregation in endothelial injury sites), decreased half-life or destruction by immune mechanisms. The increase in platelets specific serum protein concentrations, such as β -thromboglobulins and platelet factor IV, is suggestive of platelet aggregation and degranulation³¹.

In general, coagulation extrinsic and intrinsic pathways are normal, showing that platelets destruction is not caused by thrombin activity and clot formation. Disseminated intravascular coagulation is rare and is never found in the absence of moderate or intense thrombocytopenia³⁰.

Even in milder diseases, there is red cells injury as a consequence of endothelial cell injury and vasospasm. Increased heme catabolism produces high carboxyhemoglobin levels, shifting the oxyhemoglobin dissociation curve to the left, decreasing oxygen supply to the conceptus and increasing the risk for fetal suffering and delayed intra-uterine growth. Normal P50 during gestation is approximately 30 mmHg and in pre-eclampsia is 24.4 mmHg³².

HELLP syndrome, firstly described in 1982 by Weinstein, is characterized by hemolytic anemia, liver changes and thrombocytopenia and is developed as an atypical and complicated form of severe pre-eclampsia. It is associated to multiple organ failure due to generalized circulatory changes^{33,34}.

It may initially present as misleadingly benign, with minor changes in the number of platelets and in liver function tests. Blood pressure increases and renal changes are mild or absent, but may rapidly progress to total HELLP syndrome³⁵. The incidence varies from 2% to 12% and is high due to late diagnosis and labor resolution³⁶.

This syndrome is seen before or after delivery. Sibai et al.³⁶ have reported that from 309 patients with HELLP syndrome, 69% had it before delivery and 31% after. When it happens after delivery, it is especially seen 24 to 48 hours after fetal birth⁹, although there are reports on manifestations occurring few hours or up to 6 days after delivery¹⁵.

HELLP syndrome diagnosis is based on lab data³⁷:

- 1) hemolysis seen in peripheral blood swab, suggesting microangiopathic hemolytic anemia and increased bilirubin concentrations (≥ 12 mg.dl⁻¹);
- 2) increased liver enzymes (≥ 70 U/L increase in oxaloacetic glutamic transaminase and > 600 UL increase in lactic dehydrogenase);
- 3) low platelet count ($< 100,000$ mm⁻³).

Classic microangiopathic hemolysis signs appear in advanced stages of the disease, when maternal and fetal prognosis is impaired. Haptoglobin and α_2 β_2 -globuline are sensitive parameters and early indicators of sub-clinical hemolysis³⁸.

HELLP syndrome patients have markedly decreased haptoglobin levels. Haptoglobin, LDH and thrombocytes help identify early HELLP syndrome 1 to 2 days before its full manifestation.

There is a close association between HELLP syndrome and pre and post-partum eclampsia³⁹. The incidence of HELLP syndrome is influenced by age, race, parity, pre-eclampsia duration or presence of eclampsia³⁶.

Typically, patients are Caucasian and multiparous, with a previous history of poor gestational control and aged above 25 years. They present before term with epigastric or right hypochondrium pain and nausea, with or without vomiting. Some complain of non-specific symptoms, such as a viral infection. Approximately 90% complain of discomfort before the syndrome. There may be headache, seizures, cranial nerves paralysis, in addition to vitreous hemorrhage and detached retina^{33,37,40}.

Physical evaluation reveals increased right hypochondrium sensitivity. Arterial hypertension may be absent, mild or severe⁴⁰. Approximately 40% to 60% of patients present with severe arterial hypertension^{40,41}. Epigastric pain and lab results are frequently the only data indicating the syndrome.

Occasionally, HELLP syndrome is associated to hypoglycemia, resulting in coma, hyponatremia and cortical blindness^{42,43}.

Maternal mortality varies from 3.4% to 24.2%³⁶ and perinatal mortality from 9.4% to 60%, usually secondary to abruptio placenta, intrauterine asphyxia and prematurity complications³⁶.

HELLP syndrome and pre-eclampsia pathophysiology is not well known.

Microangiopathic hemolytic anemia is HELLP syndrome mark. Hemolysis is secondary to red cells passage through the fibrin network of contracted vessels with endothelial injury, resulting in the release of phospholipids which perpetuate intravascular platelet aggregation⁴⁴.

Epigastric and right hypochondrium pain is secondary to blood flow obstruction in the sinusoids, secondary to fibrin deposition³⁵. Liver injury characterizing the syndrome is parenchymal or periportal necrosis. It is less probable that liver injury in HELLP syndrome be only a consequence of hepatic artery constriction. Post-partum arterial vasospasm is promptly reverted, which is not true for the increase in portal circulation flow resistance (as a consequence of fibrin deposition), which is slowly normalized⁴⁵.

Circulating platelets decrease is secondary to increased consumption. Circulating platelets adhere to collagen exposed in injured vascular endothelium sites.

In pre-eclampsia there are functional and biochemical morphological changes evidencing endothelial injury. Morphological changes in kidneys⁴⁶, spiral arteries⁴⁷, liver⁴⁸ and umbilical artery⁴⁹ suggest endothelial or vessels wall changes in pre-eclampsia. Direct functional evidence of changes in endothelial cells patency in pre-eclampsia is the increased velocity of Evans blue disappearance from the vascular compartment⁵⁰.

Biochemical changes include an increase in thromboxane/prostacyclins ratio (endothelium is the major prostacyclins source) and increased plasma concentrations of substances located in endothelial cells membrane, such as factor VIII antigen⁵¹ and fibronectin⁵², several weeks or months before the clinical manifestation of the disease.

GENERAL PRINCIPLES FOR CONTROLLING PRE-ECLAMPSIA

The early detection of symptoms is important to prevent devastating pre-eclampsia sequelae. Initially, lab tests such be performed, including platelet count, liver function tests, urine test to detect proteinuria, urea and blood creatinine.

Early platelet count is an excellent forecaster of subsequent thrombocytopenia. If below 100,000 mm⁻³, coagulation evaluation is indicated⁹.

Pre-eclampsia patients evaluation includes adequate fetal monitoring, seizure prevention, active labor control, utero-placental perfusion maintenance, adequate labor analgesia and safe anesthesia for surgical delivery⁹.

Delivery is the curative treatment. Immediate delivery is indicated in severe arterial hypertension with persistently increased blood pressure for 24 to 48 hours, progressive thrombocytopenia or disseminated intravascular coagulation, liver dysfunction, HELLP syndrome, eclampsia and fetal suffering⁹.

Prematurity is the major neonatal morbidity and mortality factor. So, whenever possible, gestation should be delayed for at least 48 hours to administer steroids to the mother and accelerate fetal lung maturity⁹. It is important to highlight that delivery should occur after maternal hemodynamic balance and treating the neonate with surfactants should be considered.

Arterial Hypertension Control

Diastolic pressure above 110 mmHg is associated to loss of brain auto-regulation, hypertensive encephalopathy and/or brain hemorrhage. Brain hemorrhage is the major cause of maternal death (60%). Arterial hypertension also predisposes to myocardial ischemia and abruptio placenta.

The primary objective of anti-hypertensive therapy is to prevent brain hemorrhage without changing utero-placental blood flow and maternal renal function. The recommendation is to maintain diastolic pressure between 90 mmHg and 110 mmHg⁹.

Hydralazine, an arteriolar vasodilator, is the most widely used drug to control blood pressure. Its disadvantages are long and unpredictable onset and maternal tachycardia⁵³, and β -blockers may be needed to control it. Because maternal intravascular volume is decreased, hydralazine may determine maternal arterial hypotension with uterus-placental hypoperfusion⁹, which is promptly corrected with ephedrine. Headache, shivering and vomiting are also side-effects of the drug⁹.

Labetalol, a non-selective β -blocker with some α -blocking properties (7:1), was proven effective in decreasing systemic vascular resistance and blood pressure without increasing heart rate¹. It should be carefully used in women with bronchoconstrictor diseases and myocardial function impairment. After high doses or in the presence of fetal hypoxemia, labetalol determines neonatal bradycardia and arterial hypotension⁹. It may be used to prevent hypertensive responses to tracheal intubation during general anesthesia induction. Labetalol has anti-arrhythmic properties which protect patients from excessive circulating catecholamines⁹.

Nifedipine and other calcium channel blockers are potent vascular smooth muscle relaxants and may increase renal blood flow⁵⁴. They have a fast onset and decrease systemic vascular resistance and blood pressure. Tachycardia is less common than with hydralazine, but headache limits its use. There is the possibility of severe arterial hypotension with subsequent acute fetal suffering in patients receiving magnesium sulphate⁹. Magnesium is also a calcium channel blocker⁵⁵.

Nitroglycerine, a potent vasodilator, has a fast onset and short duration. In patients with major hypovolemia it triggers severe arterial hypotension which is prevented with previous volume replacement. The drug rapidly crosses the placenta without fetal side-effects⁹.

Nitroprusside is a potent vasodilator and may trigger reflex maternal tachycardia. In severe pre-eclampsia it produces intense arterial hypotension and paradoxical bradycardia⁵⁶, even in low doses (0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). This therapy requires arterial catheterization to monitor maternal blood pressure¹.

Three drugs should be avoided before delivery for triggering fetal side-effects: esmolol (in animal studies) which causes prolonged fetal β -adrenergic block, in spite of its fast plasma decrease⁵⁷; clonidine which, when parenterally administered in animals determines maternal and fetal hypoxemia, increasing uterine tone and decreasing uterine blood flow⁵⁸; and angiotensin converting enzyme inhibitors which have been associated to neonatal arterial hypotension, renal failure and teratogenesis⁵⁹.

Intravenous Fluids Control

Fluid administration control aims at maintaining enough intravascular volume to perfuse vital organs and maintain urinary output, as well as at preventing arterial hypotension in the beginning of neuraxial anesthesia, excess hydration and pulmonary edema¹⁶.

Hydration should be obtained with colloid or crystalloid solutions and the superiority of one over the other has not yet been determined. Colloids have the advantage of helping correct colloid osmotic pressure, but there is the risk of excessively increasing central venous pressure, especially after fetal extraction, determining pulmonary edema. Crystalloids may exacerbate existing edema by capillary leakage¹⁶.

There is no consensus on the ideal fluid volume for pre-eclampsia patients⁶⁰, since most studies on volume re-

placement during gestation are performed with healthy patients⁶¹.

Sharma⁹ refers that crystalloids could be administered in volumes of 1 to 2 ml.kg⁻¹.h⁻¹ with continuous monitoring of urinary output and central venous pressure or pulmonary artery occlusion pressure. Fast crystalloid infusions in volumes varying from 250 ml to 500 ml may be administered to oliguria patients.

It is also described that in severe pre-eclampsia patients, the administration of 500 to 1000 ml of 5% albumin has determined cardiac output increase and systemic vascular resistance decrease, with minor blood pressure effects⁶².

Invasive monitoring with catheter to measure central blood pressure and pulmonary artery catheter is seldom necessary, and its indication is limited to oliguria not responding to fluid load, pulmonary edema, hemodynamic instabilities not responding to vasodilators and inotropics and patients with significant coexisting diseases, such as congenital heart disease^{9,16}.

In more severe pre-eclampsia, especially in oliguria patients, central venous pressure values are useful to determine adequate volume replacement.

Urinary output monitoring is always useful in patients with low plasma volume.

Seizures Prevention

Magnesium sulfate has been used to prevent seizures. It is a safe drug, since pregnant women remain awoken and alert, with intact protective laryngeal reflexes. Recent studies have shown the superiority of magnesium sulfate in preventing seizures and eclampsia-related seizures⁶³.

Magnesium sulfate anticonvulsant effects seem to be due to NMDA receptors inhibition. The drug also acts in the neuromuscular junction determining a decrease in blood pressure by vasodilation, attenuating pressure lability and vasodilating small brain vessels.

Therapeutic concentrations vary from 5 to 9 mg.dl⁻¹ (normal - 1.7 to 2.4 mg.dl⁻¹). Plasma values of 12 mg.dl⁻¹ determine loss of tendon reflexes, respiratory paralysis is seen with 15 to 20 mg.dl⁻¹ and asystolia with 25 to 30 mg.dl⁻¹⁹.

The absence of patellar reflex is the first sign of magnesium sulfate toxicity. Urinary output should be continuously monitored because toxicity is often seen in patients with oliguric renal failure. Toxicity is treated by interrupting therapy, cardiopulmonary support, oxygen and calcium (10 ml calcium gluconate in 2 minutes) administration⁹.

Preanesthetic Evaluation

To decrease anesthesia-related mortality and morbidity, there must be enough time for a thorough preanesthetic evaluation. Anesthesiologists and obstetricians should, together, control labor and delivery. Blood pressure has to be accurately measured and pulmonary edema signs should be looked after. Urinary output, proteinuria, serum creatinine or creatinine clearance should be evaluated for reflecting the level of

hypovolemia or renal tubular dysfunction. A careful airway evaluation is mandatory even when regional anesthesia is to be induced. Soreness or stridor may reflect laryngeal edema.

Coagulation Evaluation

Platelet count is a major initial coagulopathy screener⁹. Thrombocytopenia and coagulopathy counterindicate regional anesthesia and thrombocytopenia is present in approximately 18% of pre-eclampsia women. This value may reach 50% in those with severe pre-eclampsia or eclampsia³⁵. Literature indicates that platelet counts of 100,000/mm⁻³ are safe for regional anesthesia, however the lowest safe count is still not known.

Some authors do not recommend epidural anesthesia in patients with platelet counts below 100,000/mm⁻³. Other authors⁶⁴, however, have induced epidural anesthesia with platelet counts varying from 69,000/mm⁻³ to 98,000/mm⁻³ and have not observed any post-partum neurological problem. They recommend, however, low local anesthetic concentrations, motor block evaluation at 1-hour intervals and immediate tomography or magnetic resonance in the presence of prolonged motor block to rule out the presence of hematoma.

Some pre-eclampsia and HELLP syndrome patients may present acceptable platelet counts, platelet function abnormalities and prolonged bleeding time⁶⁵. Bleeding time is not a reliable test to indicate platelet function or risk for hemorrhage, and is not useful in determining the safety of introducing a catheter in the epidural space³⁵.

Thromboelastogram (TEG) is the most useful test and evaluates all coagulation and fibrinolysis phases³⁵. TEG studies have shown hypocoagulability when platelet counts are below 100,000/mm⁻³⁶⁶. Orlikowski et al.⁶⁷, however, have not counterindicated regional anesthesia in patients with pre-eclampsia and platelet counts of 75,000/mm⁻³ with normal hemostasis at TEG.

Tarshis et al.¹⁶ have stressed the importance of the individual evaluation of each case when platelet counts are between 80,000/mm⁻³ and 100,000/mm⁻³. For example, if there is a marked platelet count decrease in two consecutive samples suggesting disseminated intravascular coagulation, the blockade should not be induced, even if platelet counts are above 100,000/mm⁻³. Conversely, in patients with platelets below 100,000/mm⁻³ to be submitted to emergency Cesarean section, but with signs of difficult airway access, the risk/benefit ratio of inducing a regional block should be evaluated.

Sharma⁹ also does not counterindicate regional anesthesia for pre-eclampsia patients with stable platelet counts between 100,000/mm⁻³ and 75,000/mm⁻³, without clinical evidences of bleeding 4 to 8 hours before anesthesia. He recommends, however, that in the presence of counts below 100,000/mm⁻³ all coagulation tests should be performed before regional anesthesia, with prothrombin time (PT), and partial thromboplastin time (PTT), fibrinogen concentration and/or thromboelastogram.

In pre-eclampsia patients with thrombocytopenia, there is always a concern with hematomas after regional anesthesia. The risk is low, but risk/benefit ratio should always be considered before using the technique.

Regional anesthesia counterindications include evidences of coagulopathy (fast decrease in platelet count, increased PT and PTT and low fibrinogen concentrations).

EPIDURAL ANESTHESIA FOR LABOR ANALGESIA

Epidural anesthesia is recommended for pre-eclampsia patients and platelet count and function should be evaluated before the technique³⁵. It provides effective pain relief during labor and delivery, attenuating hypertensive response to severe pain⁹. For decreasing circulating catecholamine concentrations, it provides a good blood pressure control and improves intervillous blood flow⁶⁸.

Intravascular volume should be evaluated to avoid sympathetomy adverse effects⁶⁹. Maternal blood pressure should be pharmacologically controlled avoiding aorta and vena cava compression in this group of patients⁷⁰.

In more severe cases, there may be an important and sudden arterial hypotension after blockade, which is controlled by slowly inducing the blockade with fractional doses of local anesthetics associated to careful hydration with crystalloids⁹.

Test dose is controversial⁷¹. Authors in favor postulate that epinephrine absorption determines a decrease in systemic vascular resistance secondary to its β -agonist effects⁷². Those opposed to it state that the intravascular injection may significantly decrease umbilical blood velocity, impairing uterus-placental blood flow¹⁶ and that even small epinephrine amounts exacerbate existing arterial hypertension, which is potentially dangerous for mother and fetus⁷³.

While a normal pregnant woman has attenuated response to endogenous and exogenous catecholamines⁷⁴, pre-eclampsia patients do not have this adaptive response⁷⁵ and the consequences of an inadvertent intravascular epinephrine injection in hypertensive patients may be catastrophic.

Some authors state that epinephrine's test dose efficacy in evaluating possible local anesthetic intravascular injection determining hemodynamic changes is limited in obstetric patients because this group seems to be less sensitive to the chronotropic effects of epinephrine doses⁷⁶, and that changes in heart rate and blood pressure determined by labor pain may impair the interpretation of such test⁷⁷.

Epidural labor analgesia does not increase the incidence of Cesarean sections, fetal suffering, dystocia, pulmonary edema and renal failure⁷⁸. Continuous epidural analgesia is a flexible technique which, in addition to providing effective analgesia during labor and vaginal delivery, allows for Cesarean sections and postoperative analgesia⁶⁹.

Epidural anesthesia and analgesia may be induced by the segmental blockade technique with intermittent local anesthetic and/or opioid injections, or by the total block technique with intermittent injections or continuous injections of local

anesthetics and/or opioids. The segmental blockade may be used during the first labor stage and limits analgesia to dermatomes T₁₀ to L₁, and S₂ to S₄ in the second stage. This technique is disadvantageous when labor has a fast evolution because the patient remains without sacral analgesia during a certain period of time. Total block technique induces sensitive analgesia from T₁₀ to S₅ by continuous infusion. This technique has the advantages of constant analgesia and blockade level, less vital signs variation, less high spinal block or local anesthetic intravascular injection⁷⁹.

In labor, it is important to use low local anesthetic doses which only block sensory fibers and prevent motor block, allowing maternal ambulation during analgesia and the different positions and the effort needed for the expulsion period. Ropivacaine, with less affinity to motor fibers and more affinity to sensory fibers, has been widely used since its introduction, in concentrations of 0.2% or even below⁸⁰.

Labor analgesia may also be induced by the combined spinal-epidural technique. It has the advantage of fast onset, determining a mild motor block and minimum hemodynamic changes. It is particularly indicated when the aim is an intense analgesia with fast onset and preserved patient's mobility. It is induced with spinal 15 μ g to 25 μ g fentanyl doses or 2.5 μ g to 5 μ g sufentanil associated to 2.5 mg bupivacaine. Low 0.125% or 0.0625% ropivacaine doses with fentanyl (2 μ g.ml⁻¹) or sufentanil (0.3 to 0.5 μ g.ml⁻¹) are administered through the epidural catheter⁸¹.

Local anesthetics continuous infusion decreases total dose⁸² especially if the patient controls analgesia, as observed by Ferrante et al.⁸² using 0.125% bupivacaine associated to fentanyl (2 μ g.ml⁻¹) in 6 to 10 ml.h⁻¹ continuous infusion, 5 ml demand dose and 15 to 30-minute blockade time. The addition of opioids to local anesthetics, acting in a synergic way, decreases the dose of each agent and the incidence of complications, by decreasing sympathetic and motor block extension and the incidence of postural hypotension⁸³.

ANESTHESIA FOR CESAREAN SECTION

For Cesarean section without emergency, epidural anesthesia is slowly and fractional, starting with intravascular infusion of fluids in a volume enough to prevent maternal arterial hypotension. Local anesthetics is introduced through the epidural catheter in fractional doses of 3 ml in volumes enough to obtain analgesia between T₈ - T₁₀. Deeper maternal arterial hypotension should be treated with low ephedrine doses and increased hydration. Once maternal hemodynamics is stabilized, and in the absence of fetal repercussions, anesthesia should reach the sensory dermatome T₄^{1,4}.

It is important to evaluate patients' hydration before epidural anesthesia because sympathetomy in those cases is more extensive. Invasive monitoring may be needed for more severe pregnant women, allowing for acute hydration and pressor agents administration to be fractionated according to cardiac output, filling pressures and systemic vascular resistance⁶⁹.

Spinal anesthesia and combined spinal/epidural anesthesia may be used for Cesarean sections. Sharma⁹ has induced both techniques for elective or urgent Cesarean sections in patients with mild or severe pre-eclampsia and well-controlled blood pressure (systolic blood pressure below 105 mmHg). Spinal anesthesia was fast and safe, especially in cases of acute fetal suffering. The author considers spinal anesthesia an option for cases of incipient coagulopathies (thrombocytopenia), due to the smaller needle size, thus preventing a possible trauma caused by catheter introduction. Patients may develop sudden and intense arterial hypotension which is easily corrected with ephedrine and increased fluid infusion⁹.

Hood et al.⁸⁴ performed a prospective study on what has happened to severe pre-eclampsia patients submitted to regional spinal or epidural anesthesia for Cesarean section and have not observed differences in maternal blood pressure decrease in both groups. However, patients submitted to spinal anesthesia received more hydration with crystalloids as compared to those submitted to epidural anesthesia (1780 ± 838 x 1359 ± 674 ml).

Apgar scores and umbilical artery pH were normal in neonates whose mothers were submitted to spinal anesthesia, when maternal systolic blood pressure was equal to or above 80% of initial values⁸⁵.

General anesthesia for Cesarean section is left for very severe patients (those where there is not enough time for adequate pharmacological therapy), for patients with relative hypovolemia (without enough time for correction) or for those with coagulopathy counterindicating regional anesthesia¹.

Pulmonary aspiration prevention should be instituted because face and oropharynx edema may impair tracheal intubation. Edema decreases glottic opening and small tracheal tubes should be available⁴.

Ideal anesthetic induction should use agents not inducing maternal blood pressure instability. Rapid sequence induction is associated to maternal arterial hypertension, very often exceeding brain blood flow auto-regulation limits⁸⁶, leading to brain hemorrhage and triggering pulmonary edema⁸⁷.

Short-lasting anti-hypertensive drugs may minimize hypertensive responses during intubation (10 to 30 mg labetalol, 50 to 100 µg nitroglycerine) and their infusion should be interrupted in cases of arterial hypotension, especially as a consequence of acute blood loss in patients with already depleted volumes.

Pre-eclampsia patients have decreased pseudocholinesterase which, added to magnesium sulphate effects, prolongs succinylcholine duration. Neuromuscular blockers may be used; however, neuromuscular function monitoring is important for dose adjustment and blockade reversion confirmation⁸⁸, necessary before extubation.

The inhalational agent may be isoflurane, which is a vasodilator and does not change liver function, as compared to halothane, and does not cause seizures, as compared to enflurane.

POST-PARTUM CONSIDERATIONS

Monitoring should continue for at least 24 hours after delivery because several pulmonary edemas due to fluid mobilization occur within this period¹⁵. After sympathetic block reversion of regional anesthesia, there is an increased central compartment volume.

HELLP syndrome patients are at potential risk for developing post-partum eclampsia⁶⁹. Seizure prophylaxis should be maintained until resolution of pre-eclampsia, that is, spontaneous diuresis and blood pressure normalization¹.

CONCLUSIONS

The anesthesiologist knowledge of the pathophysiology, treatment options and pharmacological profile of drugs used to control blood pressure and prevent seizures, as well as their interactions with anesthetic drugs and techniques, may decrease perioperative complications and maternal and fetal mortality.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

1. Boxer LM, Malinow AM - Pre-eclampsia and eclampsia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 1997;10:188-198.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists: *Hypertension in Pregnancy*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996.
3. Hibbard BM, Anderson MM, O'Drife JO et al - Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom, 1992-1993. London, England, HMSO, 1996;1-31.
4. Weitzner RM, Malinow AM - The eclamptic patient. *Anesthetic management*. *Anesthesiol Clin North Am*, 1998;16:323-348.
5. Sibai BM, Ramadan MK - Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol*, 1993;168:1682-1687.
6. Martin JN, Perry KG, Miles JF et al - The interrelationship of eclampsia, HELLP syndrome and prematurity. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993;100:1095-1100.
7. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al - Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1993;169:1000-1006.
8. Dekker GA, Sibai BM - Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol*, 1998;179:1359-1375.
9. Sharma SK - Pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Anesth Perioper Med Pain*, 2000;19:171-180.
10. Morris NH, Eaton BM, Dekker G - Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996;103:4-15.
11. Pettersson A, Hedner T, Milsom I - Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998;77:808-813.
12. Di Iorio R, Marinoni E, Emiliani S et al - Nitric oxide in preeclampsia: lack of evidence for decreased production. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998;76:65-70.
13. Benedetti TJ, Kates R, Williams V - Hemodynamic observations in severe pre-eclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol*, 1985;152:330-334.

14. Benedetti TJ, Carlson RW - Studies of colloid osmotic pressure in pregnancy - induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 1979;135:308-311.
15. Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ et al - Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of 37 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1987;156:1174-1179.
16. Tarshis J - Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Problems in Anesthesia*, 1999;11:366-379.
17. Mokriski BLK, Malinow AM, Gray WC et al - Topical nasopharyngeal anaesthesia with vasoconstriction in preeclampsia-eclampsia. *Can J Anaesth*, 1988;35:641-643.
18. Safflas AF, Olson DR, Franks AI et al - Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1976-1986. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;163:460-465.
19. Douglas KA, Redman CW - Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J*, 1994;309:1395-1400.
20. Sibai BM, McCubbin JH, Garland D et al - Eclampsia I. Observations from 67 recent cases. *Obstet Gynecol*, 1981;81:609-613.
21. Lubarsky SL, Barton JR, Friedman SA et al - Late postpartum eclampsia revisited. *Obstet Gynecol*, 1994;83:502-505.
22. Sibai BM - Eclampsia VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;163:1049-1055.
23. Williams K, McClean C - Maternal cerebral vasospasm in eclampsia assessed by transcranial doppler. *Am J Perinatol*, 1993;10:243-244.
24. Barton JR, Sibai BM - Cerebral pathology in eclampsia. *Clin Perinatol*, 1991;18:891-910.
25. Sibai BM, Schneider JM, Morrison JC et al - The late postpartum eclampsia controversy. *Obstet Gynecol*, 1980;55:74-78.
26. Chang JK, Roman C, Heymann MA - Effect of endothelium - delivered relaxing factor inhibition on the umbilical placental circulation in fetal lambs in utero. *Am J Obstet Gynecol*, 1992;166:727-734.
27. Ferris TF - Pre-eclampsia and postpartum renal failure: examples of pregnancy induced microangiopathy. *Am J Med*, 1995;99:343-347.
28. Ventura JE, Villa M, Mizraji R et al - Acute renal failure in pregnancy. *Ren Fail*, 1997;19:217-220.
29. Haung J, Wang C, Chu J et al - Spontaneous rupture of the liver associated with pregnancy: a report of two cases. *Chin J Med [Taipei]*, 1994;54:265-269.
30. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B et al - Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1992;79:14-18.
31. Socol ML, Weiner CP, Louis G et al - Platelet activation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1985;151:494-497.
32. Kambam JR, Entman S, Mouton S et al - Effect of preeclampsia on carboxyhemoglobin levels: a mechanism for decrease in P50. *Anesthesiology*, 1988;68:433-434.
33. Weinstein L - Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1982;142:159-167.
34. Oosterhof H, Voorhoeve PG, Aanoudse JG - Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in pre-eclampsia in presence or absence of HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *Am J Obstet Gynecol*, 1994;171:526-530.
35. Suresh MS - HELLP syndrome. *An Anesthesiologist's Perspective*. *Anesthesiol Clin North Am*, 1998;16:331-348.
36. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A et al - Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe pre-eclampsia - eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1986;155:501-509.
37. Sibai BM - The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*, 1990;162:311-316.
38. Wilke G, Rath W, Schutz E et al - Haptoglobin as a sensitive marker of hemolysis in HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*, 1992;39:29-34.
39. Miles Jr JF, Martin Jr JN, Blake PG et al - Postpartum eclampsia: a recurring perinatal dilemma. *Obstet Gynecol*, 1990;76:328-331.
40. Weinstein L - Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*, 1985;66:657-660.
41. Aarnoudse JG, Houthoff HF, Weits J et al - A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy: A clinical and histopathological study. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986;93:145-155.
42. Egle CC, Gutliiph J, Bowes Jr WA - Severe hypoglycemia associated with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1985;152:576-577.
43. Neuman M, Ron-EI R, Langer R et al - Maternal death caused by HELLP syndrome (with hypoglycemia) complicating mild pregnancy - induced hypertension in a twin gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;162:372-373.
44. Cunningham FG, Lowe T, Guss S et al - Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. Preliminary observations with scanning electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol*, 1985;153:358-363.
45. Kurzel RB, Rooholamini SA - Doppler velocimetry of hepatic blood flow in postpartum patients with HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *Am J Obstet Gynecol*, 1996;176:1677-1678.
46. Spargo GH, Lichteg C, Luger AM et al - The Renal Lesions in Preeclampsia, em: Lindheimer MB, Katz AI, Zuspan FP - Hypertension in Pregnancy. New York, John Wiley & Sons, 1976; 129-137.
47. Robertson WB, Brosens I, Dixon G - Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1975;5:47-65.
48. Arias F, Mancilla-Jimenez R - Hepatic fibrinogen deposits in preeclampsia-immunofluorescent evidence. *N Engl J Med*, 1976;295:587-582.
49. Dadak C, Ulrich W, Sinzinger H - Morphological changes in the umbilical arteries of babies born to preeclamptic mothers: an ultrastructural study. *Placenta*, 1984;5:419-426.
50. Brown MA, Zammit VC, Lowe SA - Capillary permeability and extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. *Clin Sci*, 1989;77:599-604.
51. Fournie A, Monrozies M, Pontonnier G et al - Factor VIII complex in normal pregnancy, preeclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*, 1981;88:250-254.
52. Lazarchick J, Stubbs TM, Romein L et al - Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am J Obstet Gynecol*, 1986;154:1050-1052.
53. Kirshon B, Wasserstrum N, Cotton DB - Should continuous hydralazine infusions be utilized in severe pregnancy-induced hypertension? *Am J Perinatol*, 1991;9:206-208.
54. Kobayashi A, Mizoke T, Tojo H et al - Autonomic hyperreflexia during pregnancy. *Can J Anaesth*, 1995;42:1134-1136.
55. Barton JR, Hiatt AK, Conover WB - The use of nifedipine during the postpartum period in patients with severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;162:788-792.
56. Wasserstrum N - Nitroprusside in pre-eclampsia. Circulatory distress and paradoxical bradycardia. *Hypertension*, 1991;18:79-84.
57. Eisenach JC, Castro MI - Maternally administered esmolol produces fetal beta-adrenergic blockade and hypoxemia in sheep. *Anesthesiology*, 1989;71:718-722.

58. Eisenach JC, Castro MI, Dewan DM et al - Intravenous clonidine toxicity in pregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol*, 1988;160: 471-476.
59. Mehta N, Modi N - ACE inhibitors in pregnancy. *Lancet*, 1988;2:96-97.
60. Young PF, Leighton NA, Jones PN et al - Fluid management in severe preeclampsia (VESPA): survey of members of ISSHP. *Hypertens Pregnancy*, 2000;19:249-259.
61. Robson SC, Pearson JF - Fluid restriction policies in preeclampsia are obsolete. *Int J Obstet Anesth*, 1999;8:49-55.
62. Wasserstrum N, Kirshon B, Willis RS et al - Quantitative hemodynamic effects of acute volume expansion in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1989;73:545-550.
63. Chien PF, Khan KS, Arnott N - Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: An overview of the evidence from randomized trials. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996;103: 1085-1091.
64. Beilin Y, Zahan J, Comerford W - Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69.000 and 98.000 mm⁻³. *Anesth Analg*, 1997;85:385-388.
65. Kelton JG, Hunter DJ, Neame PB - A platelet function defect in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1985;65:107-109.
66. Sharma SK, Philip J, Whitten CW et al - Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology*, 1999;90:386-390.
67. Orlikowski CE, Roche DA, Murray WB et al - Thromboelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Anaesth*, 1996;77:157-161.
68. Abboud T, Artal R, Sarkis F et al - Sympathoadrenal activity, maternal, fetal, and neonatal responses after epidural anesthesia in the preeclampsia patient. *Am J Obstet Gynecol*, 1982;144:915-918.
69. Hawkins JL, Moore J, Westmore DM - Pregnancy-Induced Hypertension, em: Zundert AV, Ostheimer GW - Pain Relief Anesthesia in Obstetrics, 1st Ed, New York, Churchill Livingstone: 1996;531-545.
70. Moore TR, Key TC, Reisner LS et al - Evaluation of the use of continuous lumbar epidural for the hypertensive pregnant women in labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1985;152:404-412.
71. Check TG, Samuels P - Pregnancy-Induced Hypertension, em: Satta S - Anesthetic an Obstetric Management of High-Risk Pregnancy, 2nd Ed, St. Louis, MO: Mosby Year Book, 1996;400-401.
72. Heller PJ, Goodman C - Use of local anesthetics with epinephrine for epidural anesthesia in preeclampsia. *Anesthesiology*, 1986;65:224-226.
73. Leighton BL, Norris MC, Soisis M - Limitation of epinephrine as a marker of intravascular injection in laboring women. *Anesthesiology*, 1987;66:688-691.
74. Weiner CP, Martinez E, Chestnut DH et al - Effect of pregnancy on uterine and carotid artery response to norepinephrine, epinephrine, and phenylephrine in vessels with documented functional endothelium. *Am J Obstet Gynecol*, 1989;161: 1605-1610.
75. Leighton BL, Norris MC, DeSimone CA et al - Pre-eclamptic and healthy term pregnant patients have different chronotropic responses to isoproterenol. *Anesthesiology*, 1990;72:392-393.
76. Colonna-Romano P, Lingaraju N, Godfrey SD - Epidural test dose and intravascular injection in obstetrics: sensitivity, specificity, and lowest effective dose. *Anesth Analg*, 1992;75: 372-376.
77. Colonna-Romano P, Salvage R, Lingaraju N - Epinephrine-induced tachycardia is different from contraction-associated tachycardia in laboring patients. *Anesth Analg*, 1996;82: 294-296.
78. Hogg B, Hauth JC, Caritis SN et al - Safety of labor epidural anesthesia for women with severe hypertensive disease. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;181:1096-1101.
79. Hepner DL, Dalta S - Labor analgesia practices for the new millennium. *Semin Anesth Perioper Med Pain*, 2000;19:35-45.
80. Campbell DC - Low-dose epidural labor analgesia. *Tech Reg Anesth Pain Manage*, 2001;5:3-8
81. Breen TW - Combined spinal-epidural analgesia for labor. *Tech Reg Anesth Pain Manage*, 2001;5:9-13
82. Ferrante FM, Lu L, Tamison SB et al - Patient-controlled epidural analgesia: demand dosing. *Anesth Analg*, 1991;73:547-552.
83. Cousins MJ, Mather LE - Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*, 1984;61:276-310.
84. Hood DD, Curry R - Spinal versus Epidural anesthesia for cesarean section in severely preeclamptic patients. *Anesthesiology*, 1999;90:1276-1282.
85. Karinen J, Rasanen J, Alahuhta S et al - Maternal and uteroplacental haemodynamic state in preeclamptic patients during spinal anaesthesia for cesarean section. *Br J Anaesth*, 1996;76:616-620.
86. Atrash HK, Koonin CM, Lawson HW et al - Maternal mortality in the United State 1979-1986. *Obstet Gynecol*, 1990;76: 1055-1060.
87. Fox EJ, Sklar GS, Hill CH - Complication related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 1977;47:524.
88. Baraka A, Yazigi A - Neuromuscular interaction of magnesium with succinylcholine neuronium sequence in the eclamptic parturient. *Anesthesiology*, 1987;67:806-808.

RESUMEN

Ganem EM, Castiglia YMM - Anestesia en la Pré-Eclámpsia

Justificativa y Objetivos - Aun cuando la pré-eclampsia acometa pequeña porcentaje de la población obstétrica, ella es responsable por considerable morbilidad y mortalidad maternas. Por lo tanto, el control anestésico adecuado de este grupo de pacientes aun hoy es un desafío para los anestesiólogos. Este artículo tiene la finalidad de presentar la fisiopatología, el tratamiento farmacológico y las opciones anestésicas para el parto normal o quirúrgico, en pacientes con pré-eclampsia.

Contenido - Están descritos la clasificación y terminología de la hipertensión inducida por la gestación, la fisiopatología, las alteraciones en los diversos organismos y sistemas, los principios generales en el control de las pacientes y las opciones anestésicas para el parto normal y quirúrgico.

Conclusiones - El conocimiento, por el anestesiólogo, de la fisiopatología, de las formas de tratamiento y de las características farmacológicas de las drogas utilizadas para el control de la hipertensión arterial y la profilaxia de las convulsiones, así como su interacción con las drogas y técnicas anestésicas, posibilita la reducción de las complicaciones peri-operatorias y de la mortalidad materna y fetal.