

Oxitocina endovenosa na profilaxia activa da hemorragia pós-parto em cesariana

- Perspectiva Anestésica

Hugo Vilela*, Marta Pereira**, Susana Cabrita**, António Oliveira***
Hospital Fernando Fonseca

* Assistente Hospitalar de Anestesiologia

** Interno do Complementar de Anestesiologia

*** Chefe de Serviço de Anestesiologia

27

Resumo

Após o esvaziamento uterino e expulsão da placenta a vasoconstrição produzida pela contracção uterina constitui o principal mecanismo de hemostase. A oxitocina é um peptídeo natural comercializado sob a forma sintética (Syntocinon®), actua por estimulação das contracções uterinas e é utilizada no terceiro estadio do trabalho de parto para a profilaxia da hemorragia pós-parto. Os autores procedem à revisão dos respectivos mecanismos de acção, farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos adversos e de questões relacionadas com os regimes terapêuticos normalmente praticados.

Abstract

After the uterus has been emptied and the placenta has been delivered the vasoconstriction produced by uterine contraction constitutes the primary mechanism of hemostasis. Oxytocin is a natural occurring peptide commercialized in the synthetic form (Syntocinon®), acts by stimulation of uterine contraction and is used for prophylaxis of postpartum hemorrhage in the third stage of labor. The authors proceed to the revision of various aspects related to its mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse effects and relevant issues related to the therapeutic regimens most frequently used.

Introdução

Existe, actualmente, uma corrente de investigação destinada ao melhor conhecimento da acção fisiológica e fisiopatológica da oxitocina, com o objectivo último de derivar possíveis indicações e optimizações terapêuticas.

28

A oxitocina é um uterotónico natural, que Du Vigneaud et al sintetizaram e reportaram em 1953.¹ Actualmente é usada, entre outras indicações, na profilaxia activa da hemorragia pós-parto em cesariana, mais frequentemente através da administração de um bólus intravenoso, seguido de perfusão endovenosa contínua.^{2,3} Os agentes uterotónicos (oxitocina, prostaglandinas, derivados do ergot), ao promoverem a contracção uterina, diminuem a incidência de hemorragia pós-parto, secundária a atonia uterina, em cerca de 40%, comparativamente à administração de placebo.^{4,5} A administração profilática de agentes uterotónicos constitui, portanto, uma parte integrante da abordagem activa do terceiro estadio do trabalho de parto (TP).

Um TP induzido e/ou prolongado, constitui um factor de risco para atonia uterina após cesariana.⁶ Durante a gravidez o volume sanguíneo aumenta cerca de 50%, o que constitui uma adaptação do organismo ao aumento das dimensões uterinas e da circulação placentar. Em gestantes saudáveis, a perda duma parte substancial desse volume sanguíneo extra, supérfluo para as necessidades circulatórias após o nascimento, não comporta riscos acrescidos em termos de morbilidade. Todavia, foi já demonstrado em ensaios clínicos realizados com grávidas de baixo risco para complicações, no decurso do terceiro estadio do TP, a natureza imprevisível dessa hemorragia e a dificuldade em identificar mulheres em risco de hemorragia significativa.⁷

De acordo com a definição da World Health Organization (WHO), a hemorragia pós-parto corresponde a uma perda sanguínea maior ou igual a 500 ml, com origem no tracto genital, durante as primeiras 24 horas após o parto (WHO, 2000). O limite de 500 ml pode ser considerado como um sinal de alerta, dado que uma mulher saudável poderá tolerar perdas até 1000 ml, não necessitando de tratamento, para além dos agentes uterotónicos - perdas superiores a 1000 ml correspondem a uma

hemorragia pós-parto severa.

A maioria das mortes maternas resultam de complicações no terceiro estadio do TP, em particular de hemorragia pós-parto. A redução da possibilidade de sangramento pós-parto, através duma intervenção activa de rotina no terceiro estadio do TP, constitui pois um factor importante na redução da mortalidade e morbilidade maternas. Essa abordagem activa envolve a intervenção clínica através de três processos interrelacionados: administração profilática de agentes uterotónicos, clampagem e secção do cordão imediatamente após o nascimento do feto e tracção controlada do cordão umbilical para acelerar o nascimento. Contrariamente à estratégia activa, a estratégia expectante constitui uma abordagem não intervencionista, envolvendo a não administração de uterotónicos, a espera pelos sinais de separação da placenta e a permissão da expulsão espontânea da placenta (ou auxiliada pela gravidade, esforço materno e/ou estimulação mamilar). A evidência científica disponível sugere que a abordagem activa está associada a uma redução significativa, de 2 a 3 vezes, do risco de hemorragia pós-parto.⁸

Existem diversos tipos de agentes uterotónicos disponíveis, alvos de ensaios clínicos aferindo as respectivas vantagens e desvantagens. Os dois uterotónicos mais utilizados são a ergometrina e a oxitocina. Quando comparada com a oxitocina, a utilização da associação ergometrina-oxitocina, no terceiro estadio do TP, parece estar associada a uma redução ligeira, mas estatisticamente significativa, do risco de hemorragia pós-parto, para perdas entre 500 e 1000 ml. Essa diferença é inexistente para perdas superiores a 1000 ml, pelo que a potencial capacidade de redução do risco hemorrágico associado à ergotamina deve ser aferida em relação aos seus efeitos secundários (elevação da pressão arterial diastólica, náuseas, vômitos), cuja incidência é maior do que com a oxitocina.⁷ No que respeita às prostaglandinas intramusculares e ao misoprostol, nenhum apresenta vantagens relativamente aos uterotónicos convencionais injectáveis na profilaxia activa do terceiro estadio do TP. A investigação futura acerca da utilização de prostaglandinas após o nascimento está centralizada no tratamento da hemorragia pós-parto, onde parecem ser mais eficazes, em vez da prevenção.^{6,7} Atendendo aos benefícios da oxitocina na redução da hemorragia pós-parto e na necessidade de terapêutica com

uterotónicos, comparativamente à não utilização de agentes profiláticos, existe uma implicação clínica clara a favor da sua utilização neste contexto. Não pode, todavia, ser ignorada a informação insuficiente acerca da maioria de outros outcomes e efeitos secundários.⁸

Farmacocinética e Farmacodinâmica

A administração parentérica da oxitocina pode ser realizada por via intravenosa, intramuscular ou por via nasal (inalatória). No período peri-parto as vias endovenosas e intramuscular são as utilizadas. A quimiotripsina, presente no tracto gastrointestinal, degrada a oxitocina, tornando ineficaz a via oral como opção.

A semi-vida plasmática da oxitocina é de 5-12 minutos, com distribuição ulterior para o fluido extracelular e eliminação hepática e renal, sendo mínima a quantidade de fármaco a atingir o feto. Após administração endovenosa, o útero responde quase de imediato e a duração de acção é de cerca de 1 hora; por via intramuscular, a contracção uterina tem início em 3-5 minutos e a duração de acção é de 2-3 horas. No decurso de infusões contínuas, o tempo necessário para atingir uma concentração plasmática estável é de 30-60 minutos.⁹

A oxitocinase é uma glicoproteína aminopeptidase com origem placentar, existente no plasma e implicada na degradação da oxitocina, regulando dessa forma a quantidade do uterotónico a nível uterino. A actividade da enzima aumenta gradualmente até perto do período de termo gestacional, altura em que se verifica um aumento brusco dos níveis plasmáticos e da sua actividade no plasma, placenta e útero. Após o parto a actividade enzimática diminui e, durante a lactação, a oxitocina passa a ser também metabolizada na glândula mamária e distribuída no leite materno. Não existe praticamente degradação da oxitocina no homem e em indivíduos do sexo feminino fora do período gestacional.^{8,9}

Mecanismo de acção

Durante muito tempo, a oxitocina foi vista, simplesmente, como uma hormona da gravidez libertada pela hipófise, para estimular o trabalho de parto e a lactação. Actualmente, é sabido que os receptores de oxitocina existem em todo o organismo, que é sintetizada também fora do sistema nervoso central (nomeadamente sistema cardiovascular) e que

desempenha funções ao nível de outros órgãos, como seja o aparelho reprodutivo masculino e feminino, pâncreas, sistema cardiovascular, rim, cérebro e mama.¹⁰

As hormonas pituitárias arginina vasopressina (AVP) e oxitocina (OT) são peptídeos estruturalmente relacionados, sintetizados em neurónios do hipotálamo que se projectam para a hipófise posterior e a partir da qual são libertados para a circulação. As sequências de ambos diferem apenas em 2 aminoácidos, mas, não obstante as similitudes, exibem actividades biológicas distintas. Todos os subtipos de receptores AVP/OT conhecidos (V1a, V1b, V2, OT), foram clonados e caracterizados, mas, até hoje, apenas foi identificado um subtipo de receptor de oxitocina. Todos os receptores referidos são membros da superfamília de receptores proteína G acoplados e revelam homologia estrutural significativa entre eles. A selectividade da oxitocina e da AVP para os respectivos receptores não é absoluta, podendo haver acção cruzada entre ambos, sobretudo em concentrações maiores. A AVP origina contracção do músculo liso vascular, agregação plaquetar e glicogenólise, via receptores V1a e aumento da resistência vascular periférica e acção antidiurética, via receptores V2. A activação dos receptores V1b (também denominados V3) causa a libertação da hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Os receptores V1a estão também presentes no sistema nervoso central (SNC) e parecem estar envolvidos nos processos de aprendizagem e memória.¹¹⁻¹³

A ligação da oxitocina a receptores localizados no útero e glândulas mamárias condicionam a contracção do miométrio uterino durante o TP e do mioepitélio mamário, na lactação no pós-parto. As propriedades uterotónicas potentes da oxitocina são secundárias ao aumento do cálcio intracelular e da síntese de inositol trifosfato no miométrio.¹⁴⁻¹⁶

Estudos farmacológicos, em humanos e animais, sugerem também a existência de receptores vasculares endoteliais de AVP/OT, estruturalmente idênticos aos existentes no útero e mamas, responsáveis pelos efeitos hemodinâmicos. O sistema vascular contém mesmo um sistema OT intrínseco, que poderá estar envolvido na regulação do tónus vascular. Uma das hipóteses propostas para o efeito hipotensor da oxitocina, demonstrada a partir de modelos animais, é a existência de uma acção directa em receptores de oxitocina cardíacos e vasculares e indirecta através da libertação de peptídeo natriurético auricular, com subsequente

diminuição do ritmo cardíaco e da contractilidade. A natureza, distribuição regional e mecanismo de acção do(s) receptore(s) envolvidos constitui uma questão controversa e não esclarecida. Um mecanismo proposto para o funcionamento dos referidos receptores, consistiria na activação cálcio dependente duma via vasodilatadora, através da estimulação de fosfolipase C, produção de inositol 1,4,5-trisfosfato, influxo e libertação interna de cálcio, activação da sintetase de óxido nítrico e, finalmente, produção de óxido nítrico.¹⁷ A investigação nesta área não exclui, contudo, ainda, a possibilidade de existência dum receptor AVP/OT com propriedades vasoconstritoras noutros territórios vasculares, em paralelo. Paradoxalmente, foi também demonstrado que a oxitocina pura apresenta efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos, de acordo com estudos realizados em anfíbios, répteis e mamíferos.¹⁷ Esses estudos indicam que o aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco poderá não constituir apenas uma resposta reflexa à vasodilatação periférica, mas resultar também de um efeito directo a nível cardíaco. Não existe evidência portanto de que a oxitocina seja per se um inotrópico negativo ou que cause consistentemente vasodilatação periférica. Foi mesmo demonstrado que a oxitocina pura é um vasoconstritor arteriolar em animais e da vasculatura cerebral e umbilical em humanos.²¹⁻²⁴ A evidência recente, derivada a partir de estudos in vitro em tecido auricular humano, implica o conservante clorbutanol da preparação comercial de oxitocina, como importante causa da hipotensão subsequente ao bólus rápido de oxitocina, devido aos seus efeitos inotrópicos negativos e vasodilatadores.²⁵

Efeitos adversos

Os agentes uterotónicos apresentam risco potencial de efeitos adversos. Os derivados do ergot podem causar ou agravar um estado hipertensivo e a sua administração constitui uma contra-indicação relativa na doença hipertensiva. A oxitocina não apresenta contra-indicações claras, todavia apresenta efeitos adversos dose-dependentes. Quando administrada em doses elevadas e/ou bólus rápido, pode estar associada a hipotensão, náuseas e vómitos (por hipotensão e agravada por estimulação visceral secundária à exteriorização do útero para encerramento cirúrgico), dor pré-cordial, cefaleias, *flushing* (por vasodilatação), disritmias, isquemia miocárdica e alterações do

segmento ST-T. A oxitocina apresenta também um efeito anti-diurético, potencialmente associado a retenção e sobrecarga hídrica, com risco de convulsões e edema agudo do pulmão. A sua utilização em associação com uma fluidoterapia mais agressiva (destinada a compensar a hipotensão secundária à simpaticotomia induzida pela técnica anestésica), mais um aumento fisiológico do volume plasmático entre 40-50% na gravidez, podem constituir uma sobrecarga importante para o sistema cardiovascular e originar, em última instância, um quadro de edema pulmonar agudo.^{2,5,16,25}

Mulheres com hipovolemia ou cardiopatia com limitação do débito cardíaco poderão ser incapazes de desenvolver mecanismos fisiológicos de compensação hemodinâmica, pelo que constituem um grupo de risco para colapso cardiovascular após administração de um bólus de oxitocina. Também as situações de shunt cardíaco representam um factor de risco importante para colapso cardiovascular, em virtude da diminuição da pressão arterial e subsequente possibilidade de inversão ou agravamento dum *shunt*, esquerdo-direito ou direito-esquerdo respectivamente.²⁶

A utilização de um bolus de 10 UI a uma grávida hipovolémica foi já implicado numa morte materna.²⁷

Regimes terapêuticos

Os efeitos fisiológicos da oxitocina são limitados pela densidade de receptores no músculo uterino e não pela concentração plasmática do fármaco. Devido aos efeitos dos estrogénios, a densidade desses receptores aumenta progressivamente durante a gravidez, atingindo o pico no final da gestação. Por essa razão, a sensibilidade do útero para os efeitos da oxitocina é maior na altura da preparação fisiológica para o parto, ocasionando uma resposta satisfatória mesmo após administração de baixas doses.² Nesse momento do período gestacional, 5-20 UI corresponderão ao *plateau* da curva dose-resposta do fármaco.¹⁴ Carvalho *et al* obtiveram um ED₉₀ de 0,35 UI para a oxitocina, num estudo aleatorizado, com alocação sequencial, envolvendo 40 grávidas submetidas a cesariana electiva.² Nos casos de cesariana resultante da não progressão de um TP induzido, a resposta ao uterotónico pode estar atenuada e, nessas circunstâncias, podem ser necessárias doses mais elevadas de oxitocina e/ou uterotónicos alternativos. Elbourne *et al* obtiveram um ED₉₀ de 2,99 UI para a

oxitocina, em grávidas nessas condições.^{3,28}

A implementação de regimes com doses mais baixas de oxitocina em cesarianas electivas, poderá implicar alterações da prática médico-cirúrgica em torno da expulsão placentar. Destas, incluem-se a administração de oxitocina após nascimento do ombro, atitude expectante até contracção uterina satisfatória, assistência da expulsão da placenta e massagem uterina, procedimentos esses que no seu conjunto, não constituem a prática comum.²⁶ Tipicamente a placenta é extraída imediatamente após o nascimento do feto. Uma abordagem do género resultaria num intervalo de tempo maior entre o nascimento e a expulsão total da placenta, durante o qual doses mais baixas de oxitocina poderiam ter tempo suficiente para causar uma contracção uterina eficaz.

Os regimes correntes de oxitocina são arbitrários e não existe evidência disponível que suporte a eficácia de determinada dose em particular. Diversas dosagens têm sido descritas, mas parecem ser empíricas.²⁹⁻³² Em muitas instituições a oxitocina é administrada, por rotina, para profilaxia activa da hemorragia pós-parto em cesariana, sob a forma de bólus endovenoso, após o nascimento do feto, seguido de infusão. O *British National Formulary* recomenda uma dose de 5 UI, por injeção endovenosa lenta após o nascimento, contudo não está definida a velocidade concreta de administração.³⁰ Nos Estados Unidos a dose recomendada é de 20 UI diluídas em de cristalóide, com início da administração após a expulsão da placenta, a um ritmo de $10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ($200 \text{ mU} \cdot \text{min}^{-1}$), durante alguns minutos, até contracção uterina eficaz e controle da hemorragia; posteriormente, e de acordo com as mesmas recomendações, a velocidade de infusão deve ser reduzida para $60\text{-}120 \text{ cc} \cdot \text{h}^{-1}$ ($0.02\text{--}0.04 \text{ UI} \cdot \text{min}^{-1}$) e continuada até à altura da alta da unidade de cuidados pós-anestésicos, momento em que a infusão é geralmente interrompida.³³

Dado o efeito antiurético da oxitocina, a infusão deve ser realizada com recurso a cristalóides (lactato de ringer ou soro fisiológico) para velocidades de perfusão na ordem dos $40 \text{ mU} \cdot \text{min}^{-1}$ ($0.04 \text{ UI} \cdot \text{min}^{-1}$), em virtude do risco de intoxicação hídrica associado à utilização de soluções aquosas dextrosadas sem electrolitos.³³

Não obstante as repercussões cardiovasculares associadas à oxitocina serem conhecidas desde há cerca de 30 anos,³⁴ é prática comum a utilização 5-10

UI e, numa percentagem significativa de casos (cerca de 50%), sob a forma de bólus rápido.²⁷ Tal deriva provavelmente de hábitos empíricos instituídos, desconhecimento das doses recomendadas e, possivelmente, da influência exercida por obstetras, que desconhecem da mesma forma as implicações desses regimes.^{26,27}

Conclusão

As linhas de orientação para administração de oxitocina na profilaxia activa da hemorragia pós-parto em cesarianas são empíricas e extrapoladas a partir da experiência em partos vaginais. Apesar da utilização generalizada da oxitocina, a dose óptima não está estabelecida, quer para partos eutócicos, quer para cesarianas. Nos casos em que seja adoptado um regime profilático com bólus de 5 UI, o conceito de administração lenta necessita ser reforçado, não obstante a inexistência de evidência que ateste, também, a sua inocuidade hemodinâmica.

Bibliografia

32

1. Gordon S, Du Vigneaud V. Preparation of S,S'-dibenzyl oxytocin and its reconversion to oxytocin. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1953;84:723-5.
2. Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, et al. Oxytocin Requirements at Elective Cesarean Delivery: A Dose-Finding Study *Obstet Gynecol* 2004; 104:1005-10.
3. Balki M, Ronayne M, Davies S et al. Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. *Obstet Gynecol* 2006; 107:45-50.
4. Prendiville W, Elbourne D, Chalmers I. The effects of routine oxytocin administration in the management of the third stage of labour: An overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:3-16.
5. Munn MB, Owen J, Vincent R, et al. Comparison of two oxytocin regimens to prevent uterine atony at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:386-90.
6. Combs CA, Murphy EL, Laros RK. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991;77:77-82.
7. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD000201.
8. Elbourne DR, Prendiville WJ, Carroli G, et al. Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001808.
9. Rall TW. Oxytocin, prostaglandins, ergot alkaloids and other drugs; tocolytic agents. In: Gillman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor I. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Pergamon Press Inc., 1990:933-53.
10. Lippert TH, Mueck AO, Seeger H, et al. Effects of oxytocin outside pregnancy. *Horm Res* 2003;60:262-71.
11. Barberis C, et al. Structural basis of vasopressin/ oxytocin receptor function. *J Endocrinol* 1998; 156: 223-229.
12. Brownstein, MJ et al. Synthesis, transport, and release of posterior pituitary hormones. *Science* 1980; 207, 373-389).
13. Burbach JPH, et al. Molecular neurobiology and pharmacology of the vasopressin/oxytocin receptor family. *Cell Mol Neurobiol* 1995; 15: 573-595.
14. Sarna MC, Soni AK, Gomez M, et al. Intravenous oxytocin in patients undergoing elective cesarean section. *Anesth Analg* 1997; 84:753-6.
15. Wray S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol* 1993;264:I-18.
16. Rivera J, Lopez Bernal A, Varney M, et al. Inositol 1,4,5- triphosphate and oxytocin binding in human myometrium. *Endocrinology* 1990;127:155-62.
17. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, et al. Human vascular endothelial

cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 1999;140:1301-9.

18. Jankowski M, Hajjar F, Kawas SA et al. Rat heart: a site of oxytocin production and action. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14558-63.
19. Jankowski M, Wang Donghao, Hajjar F, et al. Oxytocin and its receptors are synthesized in the rat vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:6207-11.
20. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, et al. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:11704-9.
21. Dennehy KC, Rosaeg OP, Cicutti NJ, et al. Oxytocin injection after caesarean delivery: intravenous or intramyometrial? *J Anaesth* 1998;45:635-9.
22. Altura BM, Altura BT. Vascular smooth muscle and neurohypophyseal hormones. *Federation Proceedings* 1977; 36: 1853-60.
23. Altura BM. Humoral, hormonal, and myogenic mechanisms in microcirculatory regulation. In: Kaley G, Altura BM (Eds.). *Microcirculation*, Vol. II. Baltimore: University Park Press, 1978: 431-502.
24. Abrams GM, Nilaver G, Recht LR, et al. Hypothalamic oxytocin: a cerebral modulator in man? *Neurology* 1985; 35: 1046-9.
25. Rosaeg OP, Cicutti NJ, Labow RS. The effect of oxytocin on the contractile force of human atrial trabeculae. *Anesth Analg* 1998; 86: 40-4.
26. Pinder AJ, Dresner M, Calow C, et al. Haemodynamic changes caused by oxytocin during caesarean section under spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2002;11:156-9.
27. Thomas TA, Cooper GM. Anaesthesia. In: Lewis G. ed. *Why Mothers Die 1997-99. The confidential enquiry into maternal deaths in the United Kingdom*. London: RCOG Press, 2001:135-7.
28. Elbourne DR, Prendiville WJ, Carroli G, et al. Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;4:CD001808.
29. Parfitt K, editor. *Martindale: the complete drug reference*. 32nd ed. London: Pharmaceutical Press; 1999. p. 1257-8.
30. Obstetrics, gynaecology, and urinary tract disorders. In: *British National Formulary*. 42nd edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2001: 373-6.
31. Dollery C, ed. *Therapeutic Drugs*. 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone 1998: 60.
32. Khan MM, Gupta S, Radford P, et al. Dose of oxytocin after Caesarean section. *Anaesthesia* 2002;57:723-4.
33. Cunningham FG. Conduct of normal labor and delivery. In: *Williams Obstetrics*. 21st edition. Mc Graw Hill 2001: 309-330.
34. Weis FR, Markello R, Mo B, et al. Cardiovascular effects of oxytocin. *Obstetrics and Gynecology* 1975; 46: 211-14.