

DROGAS NA GRAVIDEZ

em envolvimento com a indústria farmacêutica
de produção de equipamentos médico-hospitalares.

JACOB ARKA



Epidemiologia

- 2% das crianças apresentam malformações grosseiras;
- 3^a causa de morte em RN;
- 5 a 10% dos defeitos ao nascer são causados pelos teratógenos (1 a 2/2000 nasc.);
- 60 a 65% das anormalidades congênicas são devidas a causas não identificadas.

Fatos:

- 82% das grávidas utilizam 4 ou mais drogas durante a gestação (excluídas vitaminas);
- 65% das grávidas utilizam-se de medicamentos não prescritos por médicos;
- quando uma grávida usa um medicamento, dois pacientes estão sendo tratados;
- virtualmente, todas as drogas ultrapassam a placenta.

“A resposta fetal aos fármacos é diferente da mãe, resultando usualmente em maior toxicidade, devido a uma maior permeabilidade sangüínea cerebral e uma função enzimática de conjugação hepática mais deficiente.”

Stirrat, G. M. OB GYN Survey 31:1.1976

Causas das malformações na espécie humana (percentagem)

■ Transmissão genética conhecida	20
■ Anormalidades cromossômicas	05
■ Fatores ambientais	10

- ◆ irradiação - <1%

- ◆ infecções - 2-3%

(rubéola, citomegalovirus, toxoplasmose, sífilis)

Causas das malformações na espécie humana (percentagem)

◆ Doenças maternas - 1 - 2%

(diabete, PKU, doenças virilizantes)

◆ Drogas e químicos - 4 - 5%

■ Multifatorial- desconhecido

(p.e. a maioria dos defeitos cardíacos, defeito do tubo neural, fendas faciais).

Agente Teratogênico:

- Qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz uma alteração na estrutura ou função da descendência (Dicke, 1989).

Efeito Teratogênico:

- ★ Qualquer defeito morfológico, bioquímico, ou de conduta, produzido em qualquer etapa da gestação e descoberto ao nascer ou logo depois (OMS)

Detecção de um Agente Teratogênico

- Relato de caso;
- Estudos epidemiológicos;
- Estudos em animais.

Estudos epidemiológicos

■ Estudos caso-controle:

grupos: crianças com malformações específicas e crianças normais

Pergunta: quais as medicações usadas na gestação?

Problema: depende da memória e da importância dada a medicação

Estudos epidemiológicos

- Estudos prospectivos:

grupos: mulheres grávidas expostas a um determinado fármaco e mulheres grávidas expostas a agentes considerados seguros

Observação da saúde dos bebês

Problema: estudos difíceis pela raridade dos defeitos congênitos pois precisaria um grande número de casos

“Estudos em animais são freqüentemente inconsistentes e a extrapolação a humanos não é geralmente válida.”

Hawkins, D. F. Teratogens in the human current problems.

J. Clin. Pathol 29 (suppl. 10):150, 1976.

Períodos Básicos de Desenvolvimento Fetal:

1. **Fertilização e implantação.**
2. **Embrionário.**
3. **Fetal.**

Princípios Teratológicos I :

1. O período mais sensível é a fase de diferenciação orgânica.
2. Uma mesma malformação pode ser causada por vários teratógenos.
3. A susceptibilidade diminui a medida que a gestação evolui.

Princípios Teratológicos II:

4. Diferentes malformações podem ser ocasionadas pelo mesmo agente.

Rennert, O. M.: Drug induced somatic alterations.

Clin Obst. Gyn 18(4), 185. 1971

Princípios Teratológicos III:

5. A susceptibilidade ao agente teratogênico depende do genótipo do conceito, da espécie a que pertence e do grupo que pertence nesta espécie.
6. A alteração apresentada é dose dependente.
7. Deve-se empregar sempre a menor dose efetiva.

Princípios Teratológicos IV

8. Muitas das malformações são devidas a interações entre fatores genéticos e ambientais.
9. O agente teratogênico não é necessariamente deletério à mãe.

Princípios Teratológicos V:

10. As alterações ocasionadas pelos agentes teratogênicos dependem das condições fisiológicas ou patológicas da mãe.

11. Além da dose, a duração da exposição é importante.

Mecanismos que Induzem às Malformações

- Ação na célula germinativa, produzindo lesão transmissível, uma mutação genética.
- Ação na célula somática, produzindo modificação somática.

Mecanismos que Induzem às Malformações

- Ação em um grupo de células, resultando defeito de desenvolvimento (parada de desenvolvimento, agenesia ou aplasia, hiperplasia, crescimento anormal, degeneração normal defeituosa ou secundária de estruturas normalmente desenvolvidas).

“Não existe droga comprovadamente segura para o feto em desenvolvimento na espécie humana.”

Wilson & Frasier - Handbook of Teratology.
New York, Plenum, 1979.

Problema:

- Estima-se que um ser humano possa estar exposto a aproximadamente 5 milhões de substâncias químicas diferentes, mas apenas em torno de 1500 dessas substâncias foram testadas em animais e pouco mais de 30 são comprovadamente teratogênicas no homem (Sheppard, 1992).

Princípios da Distribuição das Drogas

- Drogas com conhecidos efeitos adversos.
- Drogas com efeitos adversos suspeitos.
- Drogas sem efeitos adversos conhecidos nas doses habitualmente empregadas.

Classificação segundo FDA (Drug and Food Administration):

- **Categorias A:** não demonstram riscos para o conceito em qualquer trimestre Ex.: ácido fólico, calcitriol, colicalciferol...
- **Categoria B:** promovem efeitos adversos em animais, por não confirmados em estudos controlados nos humanos, quando administrados conforme posologia indicada.
Ex.: acetaminofeno, cefalosporinas, insulina, penicilinas, nistatina, prednisolona...

Classificação segundo FDA (Food and Drug Administration):

- **Categoria C:** não há estudos em seres humanos e os estudos em animais não existem ou mostram risco fetal mas os benefícios potenciais podem superar os riscos Ex.: ácido acetil salicílico, amnofilina, atenolol, betametasona...
- **Categoria D:** dados experimentais em humanos ou relatos após comercialização mostram riscos para o feto mas os benefícios podem superar os riscos Ex.: ácido valpróico, benzotiazida, cortisona, diazepam, fenobarbital, hidroclorotiazida...

Classificação segundo FDA (Drug and Food Administration):

- **Categoria X: contra-indicados em mulheres quer estão ou possam estar grávidas Ex.: clomifeno, contraceptivos orais, etinilestradiol, misoprostol, danazol, estrógenos conjugados, dietilbestrol...**

Analgésicos e antiinflamatórios:

- Ácido acetil salicílico pode aumentar o risco de hemorragia, prolongar a gestação e adiar o início do T
- Acetaminofen é considerado droga segura
- AINE em altas dose podem causar oclusão prematura ducto arterial levando à hipertensão pulmonar (indometacina, piroxican tenoxicam)
- Opióides próximo ao termo podem causar depressão respiratória no RN ou síndrome de privação (morfina, meperidina)

Ansiolíticos:

- Benzodiazepínicos podem causar lábio leporino, fenda palatina, síndrome de "floppy" –hipotonia, letargia, ↓ sucção (Diazepan, Lorazepan)

Anticonvulsivantes:

- Risco pela convulsão é maior e 90% das mulheres que usam tem filhos normais então: preferir monoterapia, menor dose possível, fármaco de escolha é a Carbamazepina, fazer complementação com ác. Fólico (4 mg/dia), vitamina K para o neonato para prevenção distúrbios hemorrágicos

Anticoagulantes:

- Usar heparina até 12^a sem de gestação ao invés do Warfarin (distúrbio ósseo, hipoplasia nasal, defeitos do crânio, malformações de olhos e orelhas, retardo mental...) e retornar ao uso da heparina 30 dias antes do parto

Antidepressivos:

- Amtriptilina e clomipramina parecem ser seguras em baixas dosagens
- Fluoxetina: abortamento, malformações menores, prematuridade, CIUR
- Carbonato de Lítio: espinha bífida, meningocele, hidrocefalia, hipotireoidismo com bócio, cardiomegalia parece que dose menores de 300 mg parecem ser inócu

Antihipertensivos:

- Inibidores da ECA (Captopril, Enalapril): danos no 2º 3º trimestres: oligodrâmio, CIUR, bridas, hipoplasia pulmonar, hipotensão neonatal
- Seguro: Hidralazina, Metildopa

Antimicrobianos:

- Aminoglicosídeos: ototoxicidade
- Sulfas: anemia hemolítica e trombocitopenia
- Tetraciclinas: malformações esqueléticas e descoloração dos dentes

Tranquilizantes:

- Fenotiazina e clorpromazina não causam malformações, mas próximo do termo pode dar hipotonia, letargia, tremor, espasticidade no feto
- Haloperidol e droperidol não tem efeitos adversos

Álcool:

- Síndrome fetal alcoólica: retardo mental, microcefalia, coordenação motora ruim, hipotonia, hiperatividade, nariz pequeno e antevertido, micrognatia, microftalmia
CIUR
- Dose: 4 ou mais drinques/dia principalmente em 1º trimestre

Cocaína:

- Atresias intestinais, defeito de redução dos membros, DDP, CIUR, prematuridade, complicações neurocomportamentais...
- Risco maior quando usada por via endovenosa em 2º e trimestres

Misoprostol:

- Não se sabe bem sua teratogenicidade, estudos retrospectivos
- Abortamento, seqüência de Moebius (paralisia congênita do VII par craniano e ou de outros pares), defeitos de redução de membros, retardo mental, artrogripose...

Talidomida:

- Vilão dos anos 60
- Abortamento, malformação de membros, anomalias cardíacas, renais, surdez...
- 20% de risco para fetos expostos entre 34 e 50º dias de gravidez
- Usada no tratamento da Hanseníase e em complicações da AIDS

Drogas Utilizadas no Primeiro Trimestre

- **Risco de lesão fetal superior ao benefício.**
- **Relação risco-benefício não definida.**
- **Benefício superior ao risco.**

Conclusões:

- Não usar drogas (álcool, cocaína, cigarro)
- Não usar medicações ou se usar, buscar o menor tempo de uso, evitando o primeiro trimestre ou o último quando o medicamento sabidamente atua aí
- Perguntar sobre possibilidade de gestação antes de dar qualquer medicação
- Avaliar se os benefícios da droga justificam seu uso

**“Ainda não foi confirmada a
segurança de seu uso na
gravidez.”**

The Physician's Desk Reference