



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

Manual de Teratogênese em Humanos

2011



Manual de Teratogênese em Humanos

Manual de Orientação



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

Diretoria

Presidente

Nilson Roberto de Melo

Secretaria Executiva

Francisco Eduardo Prota

Secretária Executiva Adjunta

Vera Lúcia Mota da Fonseca

Vice-Presidente Região Norte

Pedro Celeste Noieto e Silva

Vice-Presidente Região Nordeste

Francisco Edson de Lucena Feitosa

Vice-Presidente Região Centro-Oeste

Hitomi Miura Nakagava

Vice-Presidente Região Sudeste

Claudia Navarro Carvalho Duarte Lemos

Vice-Presidente Região Sul

Almir Antonio Urbanetz

Tesoureiro

Ricardo Oliveira e Silva

Tesoureira Adjunta

Mariângela Badalotti



**Manual de Teratogênese
em Humanos**

Manual de Teratogênese em Humanos

Editores

Lavinia Schüler-Faccini
Maria Teresa Vieira Sanseverino
Alberto Mantovani Abeche
Fernanda Sales Luiz Vianna
Andre Anjos da Sliva

TERATOGENESE EM HUMANOS	17
Introdução: os teratogênicos no desenvolvimento embriofetal.....	17
Princípios básicos de teratologia	18
Algumas questões metodológicas: por que é tão difícil identificar uma droga teratogênica?	19
Teratogênicos: medicações e tomadas de decisão.	20
Onde obter mais informações: sistemas de informação sobre agentes teratogênicos	21
TERATOGENESE EXPERIMENTAL E SUA APLICAÇÃO EM HUMANOS ...	23
Introdução	23
Testes de toxicidade pré-natal	25
Testes de toxicologia reprodutiva	30
Classificação das substâncias químicas	33
Extrapolação dos resultados laboratoriais para o homem	35
FARMACOLOGIA NA GESTAÇÃO	39
Aspectos farmacocinéticos	40
Aspectos farmacodinâmicos	41
ANTIMICROBIANOS	45

ANTIFÚNGICOS	57
Introdução	57
Infeção durante a gestação por <i>Candida albicans</i>	57
 ANTIVIRAIS	 65
Agentes Anti-herpes	65
 ANTITUBERCULOSOS	 73
A dimensão do problema: aspectos epidemiológicos da tuberculose	73
A tuberculose e as mulheres	74
A segurança dos antituberculosos durante a gestação	79
Medicamentos integrantes do esquema de segunda linha	83
 ANTI-HELMÍNTICOS	 89
Efeitos do parasita em gestantes	89
 ANALGÉSICOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS	 95
Analgésicos	95
Agentes anti-inflamatórios corticosteroides e outros	100
Outros agentes anti-inflamatórios	101
 ANESTÉSICOS	 105
Introdução	105
Indução anestésica – Anestésicos intravenosos	105
Anestésicos inalatórios	107
Fármacos utilizados em anestesia local	107
 ANTI-HISTAMÍNICOS	 111
Bloqueadores H ₁	111
Bloqueadores H ₂	116
Bloqueadores H ₃	117

FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS NA GESTAÇÃO	119
Considerações iniciais	119
Benzodiazepínicos	121
Depressão e antidepressivos	122
Antidepressivos tricíclicos (ADT)	122
Doença bipolar e estabilizadores de humor	124
Anticonvulsivantes	125
Eletroconvulsoterapia (ECT)	125
Psicose, esquizofrenia e antipsicóticos	126
Antipsicóticos atípicos	127
ANTICONVULSIVANTES	129
Introdução	129
Antiepiléticos clássicos	130
Drogas antiausência	133
Novos anticonvulsivantes	133
Outras drogas	136
Conclusão	137
ANTICOAGULANTES NA GESTAÇÃO	141
Introdução	141
Risco tromboembólico e obrigatoriedade da anticoagulação	141
Uso de anticoagulantes no ciclo gravídico-puerperal	142
ANTI-HIPERTENSIVOS E ANTIARRÍTMICOS	149
Introdução – alterações hemodinâmicas na gestação	149
Fármacos anti-hipertensivos	150
Fármacos Antiarrítmicos	156
ANTIASMÁTICOS	161
Asma e gestação	161
Anti-inflamatórios	162

Broncodilatadores	164
Conclusão	168
HORMÔNIOS NA GESTAÇÃO	171
Introdução	171
Hormônios da tireoide	171
Glicocorticoides	173
Diabetes Mellitus	173
Estrógenos	175
Progesterona	175
Contracepção de Emergência	176
Andrógenos e Anabolizantes	176
Antiandrógenos e danazol	177
ANTIDIABÉTICOS E ADOÇANTES	181
MEDICAÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL	191
Antidiarreicos	191
Conclusão	193
Antiulcerosos.....	193
Antieméticos	196
Antiácidos	199
Antiflatulentos	200
Laxantes	200
FÁRMACOS PARA ENXAQUECA	205
Critérios Diagnósticos para Enxaqueca (Critérios da International Headache Society para enxaqueca sem aura). ⁴	205
Tratamento não farmacológico	206
Tratamento farmacológico	206
AGENTES ANTINEOPLÁSICOS	213
Estudos em animais	215

Estudos em seres humanos	215
Efeitos a curto prazo na prole exposta a quimioterápicos intraútero	215
Estudos epidemiológicos sobre agentes antineoplásicos na gestação	221
Tratamento específico de cânceres durante a gestação ⁴	222
ABORTIVOS	225
Métodos abortivos	226
Método cirúrgico	226
Laminária	226
Método medicamentoso	226
TALIDOMIDA E RETINOIDES	235
Introdução	235
Talidomida	235
Retinoides	243
Isotretinoína	245
Etretinato	246
Acitretina	247
Uso tópico de retinoides	248
Regulamentação no Brasil	249
Aconselhamento para mulheres em idade reprodutiva em uso de retinoides sistêmicos	249
FÓRMULAS PARA EMAGRECIMENTO	251
Perda de peso na gestação	252
Catecolaminérgicos	253
Sibutramina	253
Orlistate	254
SUBSTÂNCIAS DE USO TÓPICO	257
Tratamentos cosméticos	257
Tratamentos de dermatoses	258
Antibacterianos tópicos	259

Retinoides tópicos	260
Tratamentos de infecções	262
Antissépticos iodados	263
Produtos para o cabelo	263
Outras substâncias de uso tópico corrente	265
IMUNIZAÇÕES NA GESTAÇÃO	269
Introdução	269
Vacinas recomendadas na gestação	270
Profilaxia após exposição	271
Imunização preventiva	273
Imunização inadvertida	274
Imunização de gestantes para viagens	277
HIV E ANTIRRETROVIRAIS	283
HIV/AIDS e a gestação	284
Tratamento de HIV/AIDS na gestação	285
Drogas utilizadas no tratamento da infecção por HIV/AIDS	286
INFECÇÕES CONGÊNITAS	291
Introdução	291
Toxoplasmose	292
Rubéola	296
Sífilis	299
Citomegalovírus	300
Herpes simples	303
Doença de Chagas	305
Varicela	306
DOENÇAS MATERNAS CRÔNICAS	311
Anemia	311
Artrite reumatoide	312

Asma	313
Cardiopatias	315
Diabetes mellitus	316
Epilepsia	317
Hipertensão arterial sistêmica	318
Hipertireoidismo	320
Hipotireoidismo	321
Lúpus eritematoso sistêmico	322
Nefropatia	323
RADIAÇÃO.....	327
Definições	327
Mecanismo de ação	328
Suscetibilidade	328
Radiodiagnóstico.....	328
Raios X	330
Radionuclídeos	330
Ultrassom.....	336
DEFEITOS CONGÊNTOS DE ORIGEM MECÂNICA	339
Trauma na gestação	339
Mecanismos de trauma: ¹⁻⁴	340
Ruptura prematura de membranas (rupreme) e oligoidrâmnio	341
Patologias associadas	342
Ações mecânicas crônicas	343
Miomatose uterina	344
USO DE PLANTAS MEDICINAIS NA GRAVIDEZ	347
EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL	365
Introdução	365
Exposições.....	366

CONTAMINANTES AMBIENTAIS	375
Introdução	375
Principais contaminantes ambientais	377
Contaminantes industriais diversos	381
ÁLCOOL, FUMO E OUTRAS DROGAS	383
Álcool	383
Cigarro	386
Fumo passivo	389
Cocaína	389
Maconha	390
Opioides	391
Tolueno	392
Anfetaminas	392
LSD – Ácido Lisérgico	393
EXPOSIÇÃO PATERNA	397
Exposição paterna à radiação	397
Exposição paterna a quimioterápicos	398
Exposição ocupacional paterna	399
Transporte de substâncias para a gestante pelo líquido seminal	399
Idade paterna	399
ACONSELHAMENTO PRÉ-CONCEPCIONAL	401
A consulta médica pré-concepcional	403
Uso de álcool, fumo e outras drogas	407
Sistema de Informação sobre Agentes Teratogênicos	408
DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL	411
O aconselhamento genético no diagnóstico pré-natal	412
Triagem sérica materna	414
Ultrassonografia	415

Rastreamento ultrassonográfico de primeiro trimestre e medida da translucência nucal	416
Segundo trimestre	417
Diagnóstico pré-natal das displasias esqueléticas	418
Avaliação genética clínica pré e pós-natal	419
Deteção de cromossomopatias fetais	422
Exame anatomopatológico do feto e do recém-nascido	425
Diagnóstico genético pré-implantacional	426
Importância do diagnóstico pré-natal no atendimento do recém-nascido em sala de parto	427
Aspectos psicológicos do diagnóstico pré-natal	427
Conclusão	428

TERATOGENESE EM HUMANOS

LAVÍNIA SCHULER-FACCINI
ALBERTO MANTOVANI ABECHÉ
FERNANDA SALES LUIZ VIANNA
MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO

INTRODUÇÃO: OS TERATÓGENOS NO DESENVOLVIMENTO EMBRIOFETAL

A partir da tragédia da talidomida no início dos anos 1960, o interesse pelo conhecimento, prevenção e tratamento das anomalias do desenvolvimento humano tem aumentado progressivamente, principalmente no que diz respeito a medicamentos como agentes etiológicos dessas anomalias. A possível relação do uso de fármacos durante a gravidez, com o aparecimento de efeitos adversos sobre o embrião-feto, gera um grande número de dúvidas. Estima-se que um ser humano possa estar exposto a aproximadamente 5 milhões de diferentes substâncias químicas, mas destas, cerca de 1.500 foram testadas em animais e pouco mais de 30 são comprovadamente teratogênicas no homem.¹ Este pequeno número se deve às dificuldades de investigação da teratogenicidade nos humanos. A raridade da maioria dos defeitos congênitos torna difícil a rápida identificação de um novo teratógeno. Esta dificuldade aumenta se a taxa de mulheres grávidas expostas ao agente for pequena e o agente possuir uma baixa teratogenicidade, isto é, apenas uma pequena porcentagem dos embriões ou fetos expostos irá apresentar dano clínico.

Para entender, portanto, a questão da teratogenicidade, é importante o conhecimento dos riscos base de alguns desfechos adversos gestacionais na espécie humana.

Os danos reprodutivos na espécie humana podem ser agrupados em classes principais: (a) perda do conceito (abortos, morte fetal tardia ou perinatal); (b) malformações;

(c) retardo de crescimento intrauterino e (d) deficiências funcionais, incluindo-se aqui o retardo mental. Estes danos podem ter tanto uma causa genética como ambiental e, muitas vezes, uma combinação das duas (etiologia multifatorial). Estima-se que cerca de 15% de todas as gestações reconhecidas terminem em aborto e 3 a 5% de todos os recém-nascidos vivos apresentem algum defeito congênito.¹ Nas perdas gestacionais, estima-se uma contribuição de causas cromossômicas em mais de 50% dos abortamentos espontâneos. Com relação aos defeitos congênitos, as causas genéticas parecem ser responsáveis por 15-20% destes, os fatores ambientais são reconhecidamente responsáveis por 7%, enquanto 20% são de etiologia multifatorial, contudo em mais de 50% dos casos a causa permanece desconhecida.²

Um agente teratogênico, ou teratógeno, é externo ao genoma e pode ser definido como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz uma alteração na estrutura ou na função da descendência.³

PRINCÍPIOS BÁSICOS DE TERATOLOGIA

A ação de um agente teratogênico sobre o embrião ou feto em desenvolvimento dependerá de diversos fatores,⁴ mas destacamos aqui alguns mais relevantes na prática clínica, com alguns exemplos práticos.

Estágio de desenvolvimento do conceito: a suscetibilidade a agentes teratogênicos varia segundo o estágio de desenvolvimento do conceito no momento da exposição. Se esta ocorre nas duas primeiras semanas após a concepção, produz-se um efeito de tudo ou nada, ou seja, pode haver letalidade do embrião ou taxas de malformações similares aos da população em geral. Logo em seguida, inicia-se o período de organogênese, entre a 3ª e a 8ª semana, que é o mais crítico com relação às malformações. Por exemplo, o tubo neural se fecha entre os dias 15 e 28 após a concepção, e é neste período que algumas medicações, como o ácido valproico, podem causar defeitos de fechamento do tubo neural. Após o dia 28, o tubo neural já está fechado e este tipo de defeito não ocorrerá mais. No sentido inverso, a suplementação com ácido fólico, que sabidamente reduz a incidência dessas malformações, não terá efeito se implementada depois do primeiro mês de gravidez.

Alguns teratógenos, entretanto, terão efeitos mesmo depois da organogênese, como é o caso dos fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina, que atuam causando insuficiência renal fetal e, por conseguinte, oligodrâmnio. Este efeito é observado apenas durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, por ser este o momento em que o rim fetal é sensível ao efeito hipotensor dessa classe de medicamentos.

Finalmente, algumas substâncias com ação sobre o sistema nervoso central (neuroteratógenos), incluindo o etanol, têm seu efeito estabelecido para todo o período gesta-

cional. O etanol, dada sua importância em nosso meio, será objeto de consideração em um item separado mais adiante.

Relação entre dose e efeito: as manifestações do desenvolvimento anormal aumentam, à medida que se incrementa a dose do agente, variando desde nenhum efeito, passando pelos danos funcionais e malformações, até a morte do conceito. A dose a que um feto é exposto durante a gravidez depende tanto de fatores maternos como fetais, incluindo a farmacocinética materna, taxa de passagem placentária, metabolismos placentário e fetal, a distribuição fetal da substância e, finalmente, a presença de receptores ativos no compartimento fetal. Há uma série de exemplos clássicos para ilustrar esta situação. O metotrexato, por exemplo, é um conhecido abortivo em doses elevadas, mas usado com frequência para psoríase e artrite reumatoide. Nas doses geralmente usadas para essas doenças, o metotrexato não tem efeito teratogênico observado, podendo ser administrado mesmo durante a gravidez. Outro exemplo de uso frequente em obstetrícia é o fluconazol, que em doses elevadas está associado a uma síndrome dismórfica, mas quando observada a prescrição frequente de 150 mg para infecções vaginais por *Candida*, é desprovido de risco teratogênico. Finalmente, a dose de radiação utilizada na maioria dos procedimentos diagnósticos, em geral é muito pequena, o que permite a tranquilização de uma mulher após inadvertida exposição durante a gravidez.

Genótipo maternofetal: a heterogeneidade genética, tanto da mãe como do feto, pode conferir maior suscetibilidade ou resistência à manifestação de um determinado agente. Os defeitos de fechamento do tubo neural (espinha bífida) são um bom exemplo de defeitos, nos quais a suscetibilidade genética desempenha importante fator e pode ser identificada pela história familiar de recorrência dessa malformação.

ALGUMAS QUESTÕES METODOLÓGICAS: POR QUE É TÃO DIFÍCIL IDENTIFICAR UMA DROGA TERATOGENICA?

O uso de medicamentos e outras substâncias durante a gravidez ou amamentação é um evento extremamente frequente. Em torno de dois terços das mulheres grávidas usam algum tipo de medicação, além de vitaminas ou suplementos nutricionais.² Soma-se a isto o fato de que aproximadamente 50% das gestações não são planejadas, e um estudo recente mostrou que, nesse caso, há um risco dobrado de exposição a um potencial teratogêno.⁵

Tradicionalmente, os estudos experimentais em animais proporcionam a base de triagem para a verificação do potencial teratogênico de um determinado agente. Estas investigações têm o papel fundamental de elucidar os princípios e mecanismos da teratogênese, mas não têm sido bem-sucedidas na identificação de teratógenos humanos principalmente pelas diferenças genéticas entre as espécies. Por exemplo, os corticosteroides, potentes teratógenos em roedores, são aparentemente seguros para o homem;

por outro lado, a talidomida, um teratígeno potente para o homem, é aparentemente seguro para a maioria dos animais. Assim, a evidência definitiva da teratogenicidade ou não de uma droga para humanos deve ser procurada no próprio homem.

Até hoje, a identificação dos teratógenos para o homem é realizada principalmente pela observação inicial de clínicos atentos, na prática médica diária, por meio de relatos de caso. É o que ocorreu, por exemplo, com a rubéola e a talidomida.⁶ Mas os relatos de caso tendem a superestimar o potencial teratogênico de um fármaco, pois são publicados preferencialmente aqueles com efeito reprodutivo adverso (uma malformação, por exemplo), enquanto os casos de nascimento de crianças normais após a exposição tendem a passar despercebidos. Um exemplo de droga falsamente incriminada como teratogênica por relatos de caso é o do antiemético bencedina (doxilamina com piridoxina), demonstrando-se posteriormente, por estudos epidemiológicos, que era segura.

Estudos epidemiológicos, portanto são fundamentais para confirmar ou afastar essas hipóteses. A detecção do ácido valproico como teratígeno em humanos é um exemplo de uma hipótese levantada por observação clínica, imediatamente testada por dados de registros locais e finalmente confirmada por estudos epidemiológicos em outros lugares. Geralmente, os estudos epidemiológicos em teratogênese se enquadram em dois tipos principais, que serão descritos sucintamente.

Estudos de caso-controle: parte-se de uma série de crianças com malformações específicas, questionando-se suas mães sobre a ingestão de medicamentos durante a gravidez. Como controle, faz-se a mesma averiguação para um grupo de igual número de crianças normais.

O grande problema deste tipo de investigação é a grande dependência da memória materna, além de se saber atualmente que mães de crianças malformadas e normais valorizam e relatam de formas diferentes as medicações usadas durante o período gestacional.

Estudos prospectivos (coorte): parte-se de uma série de mulheres grávidas que estiveram expostas a um determinado fármaco e observa-se, após o nascimento, a saúde dos bebês. Como controle, usa-se uma série igual de mulheres grávidas com exposições consideradas seguras. Esta é a melhor metodologia, mas tais estudos são difíceis, pois, devido à raridade dos defeitos congênitos, são necessários grandes números de mulheres expostas.

Desta forma, fica claro por que é uma tarefa complexa e de difícil interpretação comprovar a teratogenicidade ou a segurança de muitos fármacos.

TERATÓGENOS: MEDICAÇÕES E TOMADAS DE DECISÃO.

No Quadro 1, é apresentada uma relação das principais substâncias químicas consideradas teratogênicas em humanos. Um fato importante é que, embora a lista de subs-

Quadro 1 – Agentes químicos com risco teratogênico significativo em humanos.

Ácido valproico	Fluconazol
Anti-inflamatórios inibidores da Prostaglandina Sintetase	Hormônios androgênicos
Alquilantes (ciclofosfamida/bussulfano)	Inibidores da enzima conversora da angiotensina Captopril/Enalapril
Anticoagulantes cumarínicos (varfarina)	Isotretinoína/Etretinato
Aminopterin/metotrexato	Lítio
Bifênis policlorados	Mercúrio orgânico
Carbamazepina	Misoprostol
Chumbo	Metimazol/Carbamizol
Cocaína	Propiltiouracil
Dietilestilbestrol	Talidomida
Etanol	Tetraciclina e derivados
Fenitoína	

Adaptado de Fisher B, Rose NC, Carey JC, 2008.

tâncias teratogênicas não exceda o número de 40, há um grande número de substâncias cujo potencial teratogênico ainda é desconhecido e, portanto, é fundamental a informação correta sobre os estudos disponíveis, antes de se prescrever qualquer medicação a uma gestante. Nos capítulos subsequentes deste livro, discutiremos em detalhes diversos fármacos de uso frequente, em situações clínicas, durante a gravidez.

ONDE OBTER MAIS INFORMAÇÕES: SISTEMAS DE INFORMAÇÃO SOBRE AGENTES TERATOGÊNICOS

Considerando-se que a bibliografia sobre teratogenicidade é muito ampla, encontra-se disseminada em diversos tipos de revistas científicas e precisa ser constantemente atualizada, surgiram em diversos países da Europa e América do Norte serviços especializados em dar este tipo de informação a médicos e pacientes em geral. Estes serviços difundiram-se especialmente durante a década de 1980 e apresentam-se também como importantes fontes de dados para investigação sobre potencial teratogênico de diversos agentes, por meio de exame dos recém-nascidos de mães expostas. No Brasil, existe uma rede nacional, o Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT), operando desde 1990 com serviços gratuitos em Porto Alegre, Rio de Janeiro, Campinas, Salvador, Fortaleza e Juazeiro do Norte.

Alguns sites úteis para consulta

SIAT Porto Alegre: <http://gravidez-segura.org>

Motherisk (Canadá): www.motherisk.org

Organization of Teratology Information Specialists: <http://otispregnancy.org/hm/>

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kalter H. Teratology in the 20th century: environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol*, 2003, 25:131-282.
2. Fisher B, Rose NC, Carey JC. Principles and practice of teratology for the obstetrician. *Clin Obstet Gynecol*, 2008, 51:106-18.
3. Dicke JM. Teratology: principles and practice. *Med Clin North Am*, 1989, 73:567-82.
4. Wilson JG. Current Status of Teratology. *The Handbook of Teratology*. Plenum Press: New York, 1977.
5. Hán JY, Nava-Ocampo AA, Koren G. Unintended pregnancies and exposure to potential human teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2005, 73:245-8.
6. Lenz WA. Personal perspective on the thalidomide tragedy. *Teratology*, 1992, 46:417-418.

TERATOGENESE EXPERIMENTAL E SUA APLICAÇÃO EM HUMANOS

IONE PELLEGATTI LEMONICA

INTRODUÇÃO

Desde meados do século XX, quando os primeiros testes em Teratologia tentavam provar que o útero era intransponível a agentes externos e que a placenta se constituía em uma verdadeira barreira entre o organismo materno e o organismo fetal, muito se tem acrescentado a essa área de conhecimento. Assim, com o desenvolvimento de novas pesquisas, seja no campo experimental ou no epidemiológico, várias perguntas se impuseram e suas respostas serviram de base para a elaboração e aperfeiçoamento dos protocolos experimentais que viriam a regulamentar os testes nessa área.

Da observação desses trabalhos iniciais resultaram várias contribuições para o planejamento de protocolos padronizados, mas surgiu também um grande número de dúvidas que, muitas vezes, punham em questionamento a validade dos resultados obtidos. Dentre as dúvidas surgidas dessas observações, seguem-se as que se impuseram e, de suas respostas, originaram-se os princípios que regem a Teratologia Experimental até os nossos dias:

- Por que a exposição humana a agentes externos, causadores de malformações, não apresenta sempre os mesmos resultados e, por que mães expostas a esses agentes químicos, físicos ou biológicos, nem sempre geram indivíduos portadores de malformações?
- Por que os dados experimentais obtidos em laboratórios muitas vezes são conflitantes entre si e/ou entre os observados na espécie humana?

- Por que os testes realizados em diferentes espécies de animais de laboratório podem apresentar resultados diametralmente diversos, ocorrendo mesmo em animais de mesma espécie?

Os estudos epidemiológicos e laboratoriais demonstraram, indubitavelmente, que a exposição materna a agentes externos físicos, biológicos ou químicos poderia comprometer o desenvolvimento intrauterino do conceito. Assim, os testes relativos à exposição materna a agentes químicos passaram a ser obrigatórios e regulamentados internacionalmente devido às múltiplas formas pelas quais os mamíferos, e principalmente o homem, são expostos a esses agentes.

Hoje se sabe que a maioria dos agentes químicos atravessa facilmente a placenta por meio de simples gradiente de concentração, desde que possuam as propriedades físico-químicas necessárias para transpor membranas. Além disso, pode-se dizer que existe, para cada agente químico, uma dose limite a partir da qual começam a ser observados os efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento embriofetal.^{1,2}

De todo o conhecimento gerado por esses estudos pioneiros, deve-se portanto levar em consideração, para a realização de testes de teratogenicidade em animais de laboratório, os seguintes princípios:

- A resposta do organismo embriofetal a um agente teratígeno é amplamente dependente de seu genótipo. Assim, pode-se observar que existe sensibilidade diferente entre as espécies animais e/ou mesmo dentro de uma mesma espécie.
- A resposta do organismo embriofetal a um agente teratígeno varia, dependendo do estágio de desenvolvimento em que se encontra.
- A exposição intrauterina a agentes teratógenos, em períodos de desenvolvimento e de sensibilidade diferentes, pode levar ao aparecimento de efeitos tóxicos diversos sobre o organismo embriofetal e, conseqüentemente, serem observados ao nascimento como diferentes alterações (Fig. 1).

Estes princípios devem ser levados em consideração, não somente quando da elaboração dos protocolos experimentais, mas também na interpretação dos resultados obtidos em estudos experimentais e na sua extrapolação para a espécie humana.

A exposição a agentes químicos pode resultar em efeitos tóxicos sobre a reprodução de mamíferos, não somente durante o período que compreende a gestação, mas durante todo o seu ciclo reprodutivo. Assim, pode-se dividir o ciclo reprodutivo completo de um mamífero em quatro diferentes fases, que compreendem os vários estágios de desenvolvimento pré e pós-natal, a maturação e o acasalamento. Esses estágios são similares em machos e fêmeas com exceção da produção de gametas (Fig. 2).³

Para que se pudesse avaliar o efeito amplo de um agente sobre todas as etapas da reprodução foram propostos pela FDA (Food and Drug Administration, EUA) os chamados testes dos três segmentos, que compreendem a observação dos efeitos tóxicos de um xenobiótico, durante os períodos de diferente sensibilidade intrauterina, sobre o desempenho reprodutivo e desenvolvimento pós-natal dos animais expostos (Fig. 3).

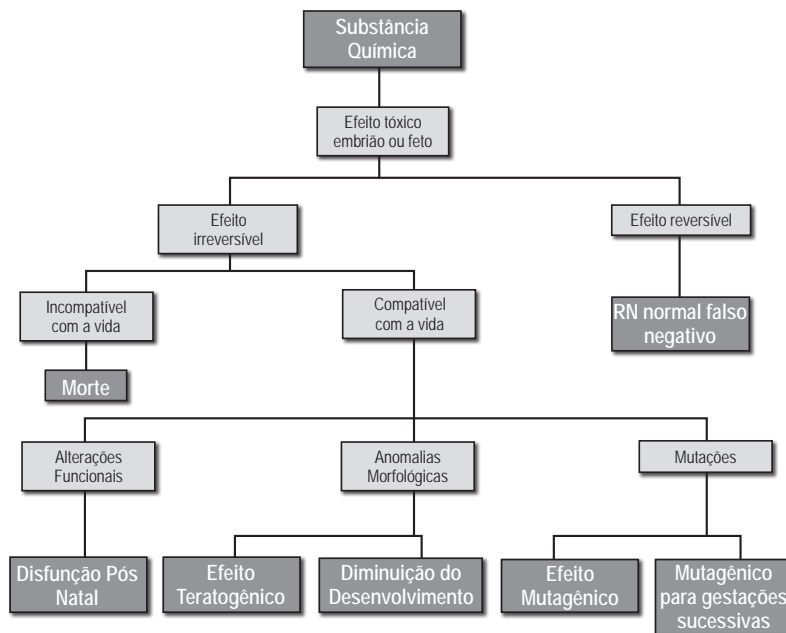


Figura 1: Resultados finais da exposição materna a agentes químicos durante o período de gestação.

TESTES DE TOXICIDADE PRÉ-NATAL

Os testes de toxicidade pré-natal, toxicidade do desenvolvimento ou de teratogenicidade avaliam a exposição de mamíferos a agentes químicos durante o período de gestação.⁴ Neste período, a cinética de uma substância química é modificada pelas novas condições fisiológicas maternas e transformações que sofre na nova unidade experimental a que se impõe, a unidade materno/placentária/fetal.

Os testes de toxicidade pré-natal são, portanto, delineados para avaliar os efeitos da exposição de animais durante o período de gestação e sobre o organismo em desenvolvimento. Isto inclui a observação dos efeitos maternos e dos efeitos na prole, tais como morte, alterações estruturais ou do desenvolvimento embriofetal. Entre outras alterações que podem ocorrer nesse período estão as alterações funcionais que, embora de grande importância, não podem ser avaliadas nesse tipo de teste.

Animais utilizados: devido à diferença de sensibilidade dos animais frente aos agentes químicos, são exigidos, para a avaliação, testes em duas espécies diferentes de mamíferos. Os animais mais utilizados são o rato e o coelho. Estudos realizados em camundongos e hamsters são também aceitos. Os grupos experimentais devem conter um número

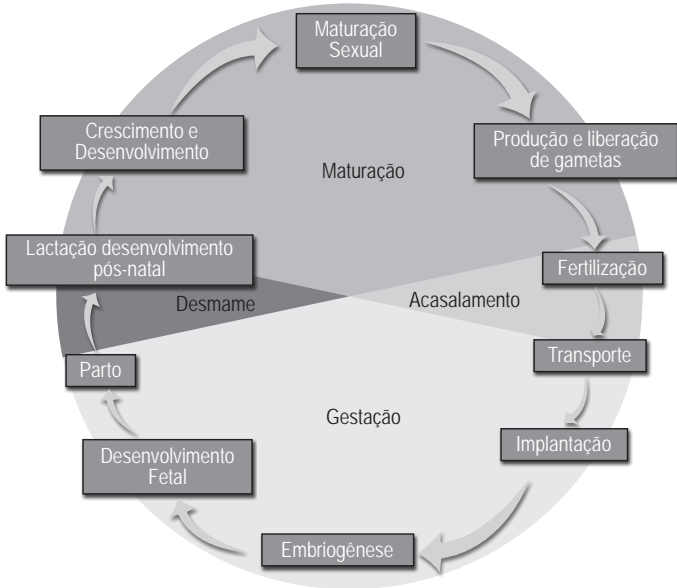


Figura 2: Ciclo reprodutivo de mamíferos.

█ Performance reprodutiva	█ Estudo embriotoxicidade	□ Desenvolvimento peri e pós natal	
60-80 dias antes do acasalamento	dias 6-15 pós coito		Seguimento I
14 dias antes do acasalamento	dia 15 pós coito		Seguimento II
			Seguimento III
	Implantação		
	pós implant. organogênese crescimento	desenvolvimento pós natal	
	acasalamento (dia 0 pós coito)	parto (dia 0 pós parto)	desmame (dia 21 pós parto)
Gametogênese	Gestação	Aleitamento	Maturação

Figura 3: Períodos de tratamento em testes de Toxicidade Reprodutiva. Testes dos Três Segmentos – FDA.

suficiente de animais que permita uma análise estatística eficiente dos resultados, pois consideramos para essa análise a frequência com que as mães apresentaram filhotes com alterações, ou seja, a unidade experimental são as ninhadas.

Doses utilizadas: devido também às diferenças de sensibilidade entre as espécies animais e, visando à extrapolação dos dados experimentais para o homem, são exigidos nos testes, pelo menos, três doses diferentes de exposição.

A escolha das doses adequadas reveste-se de grande importância e uma escolha inadequada pode vir a comprometer a validade dos dados obtidos. Como o homem é, em alguns casos, mais sensível aos agentes químicos que as outras espécies animais e, como existe uma dose limite a partir da qual começam a aparecer os efeitos tóxicos de uma substância química sobre o organismo embriofetal, é importante que se estabeleça uma faixa adequada de doses a serem testadas, que compreendam um nível plasmático materno suficiente para se poder extrapolar, com segurança, os dados experimentais para o homem.

Maior dose experimental: é a dose cuja exposição resulta no início do aparecimento de sinais de intoxicação materna, tais como perda ou ganho acentuados de peso, diminuição ou aumento acentuados de ingestão hídrica ou alimentos, alterações clínicas ou de comportamento e outros. Utiliza-se esta dose como o nível máximo de exposição, pois alterações da homeostase materna, resultantes da exposição a agentes químicos, poderiam por si sós resultar em comprometimento do desenvolvimento intrauterino normal.⁵ Este fato não permitiria concluir se as alterações embriofetais observadas seriam decorrentes de toxicidade materna ou de um efeito tóxico da molécula sobre o concepto.

Menor dose experimental: é a dose na qual deixam de ser observados efeitos maternos ou fetais. Essa dose de exposição objetiva dá uma ideia clara sobre a dose de exposição que não venha a causar efeitos tóxicos maternos e/ou fetais. Por meio de sua determinação, podem-se estabelecer índices de segurança para a extrapolação dos dados experimentais para o homem.

Dose intermediária: utilizada para que se possa estabelecer uma possível dose/dependência nos efeitos tóxicos observados. Esse dado é muito útil na avaliação da toxicidade pré-natal das substâncias químicas.

Período de exposição: embora existam variações nos protocolos propostos pelas diferentes Agências Normativas Internacionais, todas são unânimes em estabelecer, como período de exposição ao agente químico, o período de maior organogênese de cada espécie animal (Fig. 4).

Via de administração: a via de administração mais utilizada nos testes de teratogenicidade é a oral, por meio de intubação gástrica (gavagem), por permitir dosagem precisa da substância teste e padronização dos níveis plasmáticos maternos. Outras vias, como a dérmica, inalatória ou outras, podem ser utilizadas quando as condições de exposição ou as características físico-químicas da substância teste assim exigirem.

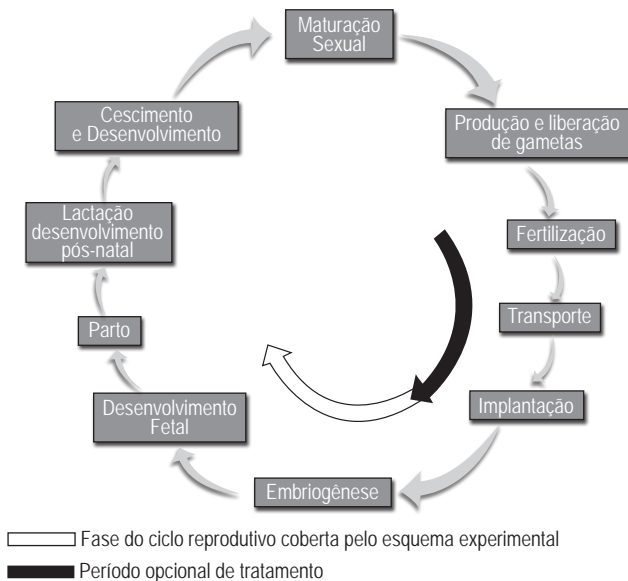
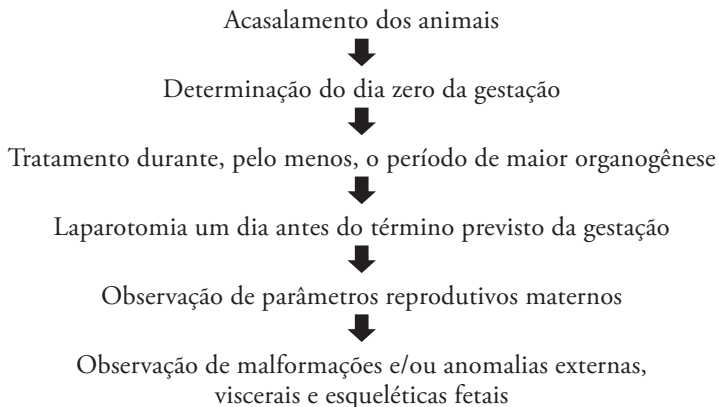


Figura 4: Período de Tratamento – Teste de Teratogenicidade.

1. Delineamento experimental geral:



2. Principais parâmetros a serem avaliados:⁶

Maternos:

- Parâmetros clínicos (salivação abundante, diarreia, hemorragia, vômito e outros).

- Ganho de peso total.
- Ganho de peso durante período de tratamento.
- Ganho de peso corrigidos [ganho de peso total – (peso do útero + ninhada)].
- Consumo de ração.
- Número de filhotes/ninhada.
- Número de fetos vivos e mortos.
- Índice de perda pré-implantação embrionária.
- Índice de perda pós-implantação embrionária.

Fetais:

- Peso ao nascer.
- Sexo.
- Malformações e/ou anomalias externas.
- Malformações e/ou anomalias viscerais.
- Malformações e/ou anomalias esqueléticas.

3. Limitações do teste:

Não permite avaliar alterações funcionais.

4. Avaliação dos dados obtidos:

Para se avaliar corretamente os resultados experimentais obtidos são necessárias algumas considerações. Primeiramente, deve-se avaliar se as alterações observadas ocorreram de maneira dose-dependente, o que vem a caracterizar o efeito tóxico da substância teste.⁷ Outro parâmetro a ser analisado refere-se ao tipo de alteração observada na prole e a frequência de ocorrência na população. Deste modo, pode-se dizer que a substância requer nível de preocupação elevado, quando sua exposição resulta na ocorrência de alteração estrutural persistente, fora dos limites biológicos, com efeito adverso significativo sobre o feto e com ou sem letalidade.^{8,9}

Neste caso, chama-se de malformações às modificações estruturais permanentes que podem afetar a sobrevivência ou a saúde da espécie sob investigação.¹⁰

A exposição à substância química, por sua vez, requer nível de preocupação médio a baixo, quando causa incidência de variações ou retardo do desenvolvimento, não resultando porém em comprometimento de funções ou efeito letal sobre o feto. Neste caso, considera-se como variação a modificação estrutural ou funcional do organismo fetal, que ocorre também dentro da população normal e não compromete a saúde ou a sobrevivência. Conceitua-se como retardo de

desenvolvimento a diminuição do crescimento ou morfogênica, cuja ocorrência encontra-se dentro dos limites normais de uma população.

Para se avaliar os dados dos testes realizados faz-se necessária a análise de um grupo de animais-controle, testado sob as mesmas condições que os experimentais e exposto somente ao veículo utilizado para o teste.

Para se avaliar a frequência de ocorrência de uma determinada alteração fetal em uma população normal, devem ser consultados os dados referentes a um grupo de animais, ao qual se denomina “controle histórico” e que nos fornece os limites normais dessa ocorrência em uma população de animais não exposta.

TESTES DE TOXICOLOGIA REPRODUTIVA

Estes testes são realizados para determinar os efeitos diretos de uma substância química sobre o processo de reprodução de mamíferos. Em vista da complexidade dos processos que envolvem fertilidade e desenvolvimento, é inevitável que distúrbios fisiológicos advindos da exposição a agentes químicos possam, em muitos casos, exercer um efeito deletério indireto sobre esses processos.

Os testes de toxicologia reprodutiva compreendem geralmente a exposição de animais sexualmente maduros antes da concepção, durante o desenvolvimento pré-natal e após o nascimento e, continuamente, até sua maturação sexual.

O estudo mais utilizado para essa avaliação é o Teste de Duas Gerações.¹¹ Este teste vem englobar os testes de segmentos I e III propostos pela FDA e citados anteriormente. Seu objetivo é dar informações referentes ao efeito de uma substância química sobre a integridade e o desempenho do sistema reprodutivo de machos e fêmeas, incluindo função gonadal, ciclo estral, comportamento sexual, concepção, gestação, parto, lactação e cuidados com a prole. Dá, ainda, informações sobre o crescimento e o desenvolvimento das ninhadas até a idade adulta, assim como a produção de novas ninhadas.

Com este estudo, podem-se observar também os efeitos da substância teste na morbidade neonatal, mortalidade, órgãos-alvo nas ninhadas e dados sobre desenvolvimento pré e pós-natal. Outra informação importante deste tipo de estudo é a possível avaliação do efeito da substância química no organismo animal nas diferentes fases de desenvolvimento, desde o período neonatal, até as idades adulta e reprodutiva (Fig. 5).

Animais utilizados: este tipo de estudo é realizado em apenas uma espécie animal, sendo mais utilizados os ratos.

Doses utilizadas: são utilizadas doses crescentes da substância química acrescidas à ração dos animais. Essas doses são escolhidas seguindo-se as mesmas considerações obser-

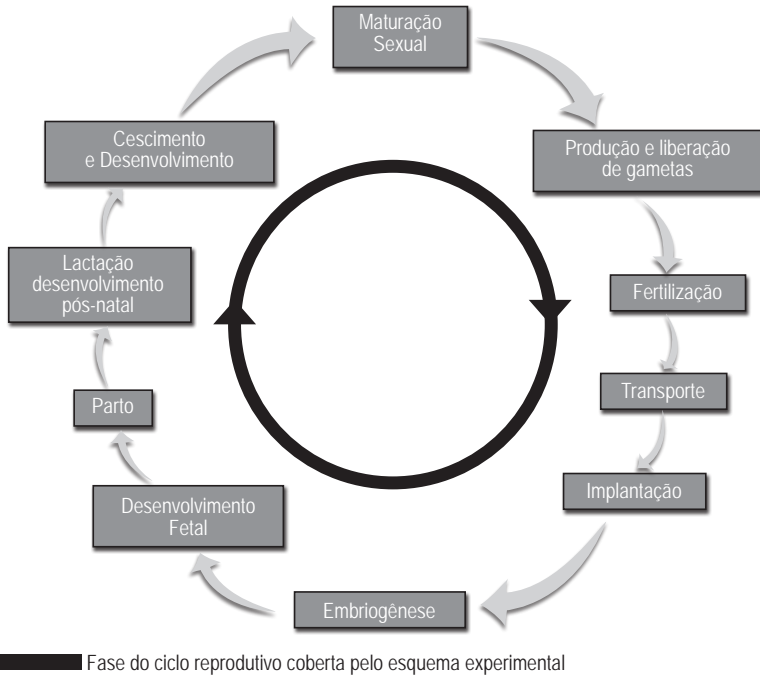


Figura 5: Período de Tratamento – Teste de Duas Gerações.

vadas para os testes de toxicidade pré-natal. Alternativamente, a substância teste pode ser acrescida à água dos animais.

Período de tratamento: os animais da primeira geração testada são expostos à substância teste antes do acasalamento. Os machos deverão ser expostos à substância durante pelo menos um ciclo espermático completo. As fêmeas por sua vez, deverão ser expostas durante pelo menos três ciclos estrais completos. Os animais (machos e fêmeas) são, desta forma, expostos durante um período de aproximadamente 8 semanas e depois acasalados. Os animais das gerações sucessivas serão expostos à substância, continuamente e durante toda a vida.

Delineamento experimental: a substância teste é normalmente administrada à geração parental (P), em três níveis de doses, antes e durante seu acasalamento, durante a gestação e durante todo o período pós-natal da 1ª geração de filhotes (F1). Em seguida, a substância é administrada a filhotes da geração F1 selecionados, durante seu crescimento e até a idade adulta, acasalamento e produção de filhotes da geração F2.

Estes últimos são expostos por meio do leite materno e observados até o período de desmame. De cada ninhada da geração F1, são selecionados 4 filhotes machos e 4 filhotes fêmeas que serão utilizados para acasalamento e obtenção da geração F2. Esta padronização das ninhadas experimentais é feita para que, sempre que possível, tenhamos as mesmas condições de amamentação e de cuidados com a prole e, portanto, condições de desenvolvimento padronizadas (Fig.6).

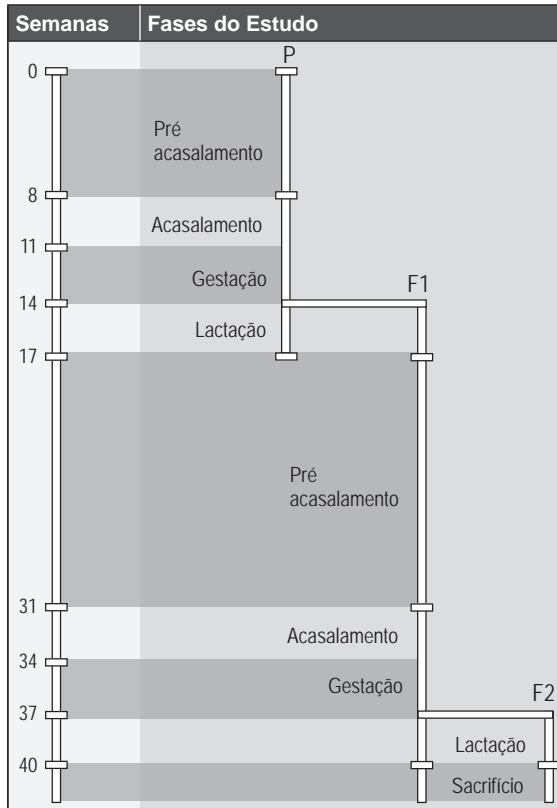


Figura 6: Esquema Experimental – Teste de Duas Gerações.

5. Avaliação dos dados obtidos:

Gerações parentais:

- Observações clínicas (salivação abundante, diarreia, hemorragia, vômito e outras).
- Peso corporal.

- Consumo de ração.
- Consumo de água.
- Dados de necropsia.
- Peso de órgãos.
- Estudo histopatológico.
- *Dados de reprodução*: índice de acasalamento dos machos, índice de fertilidade dos machos, índice de fertilidade das fêmeas, porcentagem de fertilidade e de gestação, duração da gestação, avaliação dos espermatozoides, duração do ciclo estral.

Gerações filiais:

- Tamanho da ninhada.
- *Sobrevivência*: Perda pré-implantação, perda pós-implantação, porcentagem de fetos vivos, viabilidade dos recém-nascidos (0-4 dias), índice de lactação (viabilidade 4-1 dias), índice de viabilidade antes e ao fim do desmame (0-21 dias), relação machos/fêmeas, observações clínicas, peso corporal, índices de desenvolvimento, dados de necropsia e histopatologia.

Na avaliação dos dados obtidos deve-se considerar, para estabelecimento do nível de preocupação com a substância testada, o somatório de todos os efeitos tóxicos sobre os machos e as fêmeas das diferentes gerações.

CLASSIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

A avaliação dos resultados dos testes em animais dá uma ideia clara dos efeitos tóxicos das substâncias químicas sobre o organismo em desenvolvimento pré-natal e sobre todo o ciclo reprodutivo dos mamíferos. Assim, para que se possa ter acesso mais facilitado a essas informações e, principalmente para se utilizar essas informações para avaliação da exposição humana, os agentes químicos foram classificados segundo sua ação tóxica pré-natal e sobre a reprodução.

Várias classificações foram propostas nos diferentes países, seguindo-se sempre a avaliação e os critérios básicos discutidos anteriormente.

Classificação das substâncias tóxicas para a reprodução segundo a OECD (Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento) ¹²

Categoria 1

- Substâncias que sabidamente prejudicam a fertilidade humana.
 - Existem evidências suficientes para se estabelecer uma relação causal entre a exposição humana e o efeito prejudicial na fertilidade.

- Substâncias que sabidamente causam toxicidade do desenvolvimento (embriofetal) em humanos.
 - Existem evidências suficientes para se estabelecer uma relação causal entre a exposição humana à substância e subsequente efeito tóxico sobre o desenvolvimento da prole em humanos.

Categoria 2

- Substâncias que podem ser consideradas como causadoras de efeitos adversos na fertilidade em humanos.
 - Existem evidências suficientes para se pressupor que a exposição humana à substância pode resultar em prejuízo da fertilidade com base em:
 - Claras evidências, em estudos em animais, de efeitos adversos na fertilidade que ocorrem na ausência de outros efeitos tóxicos. O comprometimento da fertilidade não deve ser uma consequência secundária não específica de outros efeitos tóxicos.
 - Outras informações relevantes.
- Substâncias que podem ser consideradas como causadoras de toxicidade do desenvolvimento (embriofetal) em humanos.
 - Existem evidências suficientes para se pressupor que a exposição humana à substância pode resultar em toxicidade do desenvolvimento com base em:
 - Claros resultados, em estudos apropriados em animais, nos quais os efeitos foram observados na ausência de toxicidade materna. O efeito adverso sobre o desenvolvimento embriofetal não deve ser um consequência secundária não específica de outros efeitos tóxicos.
 - Outras informações relevantes.

Categoria 3

- Substâncias que causam preocupação para a fertilidade humana; geralmente com base em:
 - Resultados em estudos apropriados em animais que fornecem suficiente evidência de efeitos adversos sobre a fertilidade, na ausência de outros efeitos tóxicos, mas, cujas evidências são insuficientes para classificar a substância na categoria 2. O prejuízo na fertilidade não deve, entretanto, ser uma consequência secundária não específica de outros efeitos tóxicos.
 - Outras informações relevantes.
- Substâncias que causam preocupação para humanos em razão de possíveis efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento (embriofetal).
 - Resultados, em estudos apropriados em animais, os quais permitem uma forte

suspeita de efeito tóxico para o desenvolvimento na ausência de toxicidade materna, mas cuja evidência é insuficiente para colocar a substância na categoria 2. O efeito adverso sobre o desenvolvimento não deve ser um consequência secundária não específica de outros efeitos tóxicos.

– Outras informações relevantes.

CATEGORIA	DESCRIÇÃO
A	Estudos controlados demonstram não haver risco. Estudos adequados, bem controlados, em mulheres grávidas não mostraram risco para o feto.
B	Sem evidência de risco humano. Estudos em animais mostram risco, mas estudos em humanos não o mostram, ou, se não há estudos adequados em humanos, os estudos em animais são negativos.
C	O risco não pode ser afastado. Faltam estudos em humanos, e os estudos em animais ou são positivos para o risco fetal ou igualmente faltam. Entretanto, os benefícios potenciais podem justificar o possível risco.
D	Evidência positiva de risco. Dados de investigação preliminar ou pós-comercialização mostram risco para o feto. Entretanto, os benefícios potenciais podem ser maiores que o risco potencial.
X	Contraindicada na gravidez. Estudos em animais ou humanos, ou relatos de investigação preliminar ou pós-comercialização, mostraram risco fetal que claramente se sobrepõe a qualquer possível benefício para a paciente.

Classificação das substâncias químicas de acordo com o seu potencial teratogênico Segundo o FDA (*Food and Drug Administration* – EUA). Adaptado de Kelsey, 1982.

EXTRAPOLAÇÃO DOS RESULTADOS LABORATORIAIS PARA O HOMEM

A avaliação de risco para o homem dos efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento intrauterino envolve três etapas: (1) a condução de estudos em animais e, se possível, no homem; (2) a avaliação dos dados obtidos nesses estudos e (3) o uso desses dados na avaliação de risco para a reprodução humana.

Uma avaliação adequada para essa extrapolação requer dados suficientes, conhecimento amplo e familiaridade com os estudos, muitas vezes complexos. No intuito de extrapolar os dados obtidos nos diferentes estudos para o homem, devem ser feitas várias

considerações, não somente referentes às diferenças, mas também sobre as similaridades dos processos reprodutivos do homem e das espécies testadas.

Assim, a avaliação de risco de novas moléculas ou de moléculas suspeitas de causar danos à reprodução baseia-se na importância dos testes *in vivo* e *in vitro*. Em vista das inúmeras dificuldades encontradas em muitos casos, para se considerar os resultados experimentais como válidos para a população humana, dados referentes a estudos epidemiológicos são, quando disponíveis, extremamente importantes para se estabelecer essa correlação.¹⁴ Em alguns casos, os dados obtidos em animais de laboratório não se confirmam, quando confrontados com dados referentes à exposição humana. Isto se deve, não somente à diversidade de efeitos ou à diversidade das espécies, mas também a outros fatores muito importantes que devem igualmente ser considerados.

Deste modo, na avaliação de periculosidade de uma substância química deve-se levar em consideração os efeitos da exposição pré-natal em ambos os organismos, materno e fetal, respeitando-se a complexidade farmacológica existente interespecies.^{15,16} Fatores que podem alterar o nível plasmático das substâncias, tais como via de exposição, duração de exposição, metabolização, distribuição e excreção em animais gestantes, devem ser igualmente conhecidos e considerados. Em razão da diferença de suscetibilidade do conceito nos diversos estágios de desenvolvimento, o tempo de exposição é, geralmente, mais importante que a exposição a doses únicas ou repetidas.

Com exceção dos casos, nos quais a substância é ativada de maneira diversa por diferentes espécies animais, os agentes químicos que apresentam efeitos adversos no homem, também o fazem nos animais. Desta forma, os efeitos estruturais ou de desenvolvimento, observados em um teste de teratogenicidade, são similares aos encontrados na exposição humana ao mesmo agente. Em alguns casos, o embrião humano mostrou-se mais sensível aos agentes químicos que o de animais, portanto, fatores de segurança devem ser aplicados para a extrapolação dos resultados experimentais para o homem.

A base para a aplicação de fatores de segurança vem sendo considerada diferentemente por vários autores.¹⁷ Porém, em geral, a forma mais aceita para essa determinação leva em consideração a seguinte relação: considera-se a menor dose na qual não foram observados efeitos adversos na prole, na ausência de efeitos tóxicos maternos (NOAEL, *Non Observed Adverse Effect Level*) para a espécie animal mais sensível à substância e divide-se por um fator 10, considerando-se as variações existentes entre a espécie testada e o homem. Uma segunda divisão por 10 é usada devido à diferença de sensibilidade apresentada pelos indivíduos de uma mesma espécie (no caso o homem). Fatores de incerteza adicionais podem ser aplicados, conforme a gravidade dos efeitos tóxicos observada nos dados disponíveis.

Portanto, na avaliação do risco de substâncias químicas, deve-se, além de analisar os resultados obtidos em animais, classificá-las quanto à sua periculosidade, proceder a uma análise competente dos dados disponíveis que permita estabelecer, com segurança, os níveis de exposição permitidos para a espécie humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilson JG. Handbook of Teratology. 1st ed, Plenum: New York, 1973. vols 1, 2, 3.
2. Nishimura H, Tanimura T. Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs. 1st ed. Excerpta Medica: Amsterdam, 1976.
3. Lemonica IP. Embriofetotoxicidade. In: Oga S. Fundamentos de Toxicologia. 1 ed. Atheneu: São Paulo, 1996.
4. OECD 414. Guideline for Testing Chemicals. Proposal for updating guideline 414. Prenatal Developmental Toxicity Study. OECD, 1999.
5. Khera KS. Maternal toxicity: a possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations in rodent and rabbit species. *Teratology*, 1985, 31:129-153.
6. Schwetz BA. Criteria for judging the relative toxicity of chemical from developmental toxicity data: a workshop summary. *Teratology*, 1992, 45:337-39.
7. Gaylor DW, Chen JJ. Dose-response models for developmental malformations. *Teratology*, 1993, 47:291-97.
8. ECETOC. Identification and Assessment of the Effects of Chemicals on Reproduction and Development (Reproductive Toxicology), 1983. Monograph no 5.
9. US EPA. Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment, CHM-165, 39.3401, 1992.
10. Chahoud I, Ligensa A, Dietzel L, Faqi AS. correlation between maternal toxicity and embryo/fetal effects. *Reprod Toxicol*, 1999, 13:375-381.
11. OECD 416. Guideline for Testing Chemicals. Two Generation Reproduction Toxicity Study. OECD, 1983.
12. OECD 15. Series on Testing and Assessment. Detailed Review Document on Classification Systems for Reproductive Toxicity in OECD Members Countries. OECD, 1999.
13. Kelsey FO. Regulatory aspects of teratology: role of the food and drug administration. *Teratology*, 1982, 25:193-199.
14. Khera KS, Grice HC, Clegg DJ. Interpretation and Extrapolation of Reproductive Data to Establish Human Safety Standards. *Current Issues in Toxicology*. Springer-Verlag: New York, 1989.
15. Nau H. Species Differences in pharmacokinetics and drug teratogenesis. *Environ Health Perspect*, 1986, 70:113-129.
16. Mont RJ, Faustman-Wats E. Pharmacokinetics considerations in the maternal-placental-fetal unit. *Clin. Obstet. and Gynecol*, 1983, 26:370-89.
17. Johnson EM. Cross-species extrapolation and the biologic basis for safety factor determinations in developmental toxicology. *Regul Toxicol and Pharmacol*, 1988, 8:22-36.

FARMACOLOGIA NA GESTAÇÃO

LENITA WANNMACHER

A administração de medicamentos e a exposição a agentes tóxicos ambientais durante a gestação requerem atenção médica que deve ser embasada na chamada Farmacologia Fetal. Este segmento da Farmacologia preocupa-se em reconhecer as peculiaridades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diferentes substâncias endógenas e exógenas no feto, bem como em esclarecer os processos de transporte placentário das mesmas, além de definir a relação entre exposição materna a agentes medicamentosos e ambientais e as malformações fetais. Apesar das limitações da preponderante investigação pré-clínica, *in vitro e in vivo*, os conhecimentos por ela gerados têm estimulado a pesquisa farmacológico-clínica, constituída principalmente de estudos observacionais.

Desde sua introdução, esse campo do conhecimento procurou detectar danos acarretados à gestante e ao feto pelo uso incorreto de medicamentos, bem como delinear a possibilidade de corrigir doenças ou defeitos no feto pela administração sistêmica de fármacos à gestante – como as estabelecidas intervenções de uso de corticosteroides para reduzir a gravidade da síndrome respiratória do recém-nascido prematuro¹ e da suplementação de ácido fólico nos períodos de periconcepção e pré-natal² – ou sua colocação direta no líquido amniótico.

O primeiro aspecto, amplamente estudado a partir da tragédia da talidomida (associada a teratogenicidade e focomielia) no início dos anos 1960,³ deve-se a particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas na gestante e no feto, o que determina, por vezes, respostas farmacológicas diferentes das previstas.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Na gestante, produzem-se alterações fisiológicas (retardo de esvaziamento gástrico, diminuição de motilidade intestinal; aumentos em volemia, débito cardíaco e fluxo plasmático renal; diminuição relativa das proteínas plasmáticas, alterações de metabolismo hepático, aumento de diurese) que modificam a disposição farmacocinética dos medicamentos.⁴ Isso pode determinar alterações em intensidade e duração de efeito de fármacos, condicionando reajustes de doses e intervalos entre administrações. Também, monitorizando níveis séricos dos fármacos, verifica-se que as concentrações plasmáticas geradoras de efeitos terapêuticos ou tóxicos podem estar modificadas. Um erro de aferição nos níveis séricos usados para monitorizar a terapêutica medicamentosa pode decorrer de diminuição das concentrações totais das drogas devida à menor fração ligada a proteínas e ao maior volume circulante.

As modificações digestivas não alteram significativamente a absorção de fármacos. Já a distribuição pode aumentar, devido a acréscimos em volume plasmático, água corporal e débito cardíaco. Isso pode exigir maiores doses de ataque. A diminuição relativa das proteínas plasmáticas aumenta a fração livre dos fármacos, com consequente intensificação de efeito e possível diminuição de sua duração. A biotransformação de fármacos na grávida é pouco conhecida. A depuração renal é maior pelo aumento de fluxo plasmático renal e filtração glomerular, obrigando a ajustes nos intervalos entre administrações.

Mesmo com todos os cuidados de prescrição, alguns fármacos assumem, por modificações metabólicas, efeitos específicos na gravidez, por exemplo, a hepatotoxicidade de tetraciclina.^{4,5}

Medicamentos administrados à mãe chegam ao feto através da placenta. Na dependência de características físico-químicas do fármaco (lipossolubilidade, coeficiente de partição e peso molecular) e de suas concentrações plasmáticas na gestante, bem como de condições placentárias (espessura, superfície, integridade e permeabilidade da membrana absorptiva, fluxo sanguíneo uteroplacentário, idade gestacional), haverá passagem placentária por difusão simples ou facilitada, transporte ativo, fagocitose e pinocitose, já ocorrendo a partir da terceira semana embrionária.⁶

Em estudos de perfusão, o transporte placentário de drogas ocorre por difusão simples, mas vários outros sistemas de transporte foram encontrados, principalmente para fármacos relacionados estruturalmente a compostos endógenos.⁷ A eficiência do transporte faz com que se estabeleça rapidamente o equilíbrio entre níveis de fármacos nas circulações materna e fetal.

A placenta é órgão ativo, apta a metabolizar fármacos, na dependência de idade gestacional e irrigação sanguínea placentária. É ela portadora de sistemas enzimáticos capazes de realizar os processos clássicos de biotransformação: oxidação, redução, hidrólise e conjugação. O metabolismo placentário pode ser alterado por hipoxia e administração de estrogênios, corticosteroides, adrenalina e cocaína,⁸ dentre outros fármacos.⁹ Isso pode afetar a vitalidade fetal, já que é dependente da placenta.

A farmacocinética fetal é peculiar em função da imaturidade dos sistemas de depuração e da distribuição diferenciada, influenciada por:

- Maior permeabilidade de membranas especializadas, como a barreira hematoencefálica, tornando o cérebro mais exposto a fármacos na vida intra uterina.
- Captação de fármacos por tecidos que têm por eles grande afinidade.
- Diminuição da capacidade de fixação de fármacos a proteínas plasmáticas fetais.
- Idade gestacional.
- Distribuição da circulação fetal.

Os medicamentos chegam ao feto pela veia umbilical, passando pelo fígado que biotransforma alguns em pequeno grau, pois possui poucos sistemas enzimáticos para tal. Outros fármacos não sofrem metabolismo de primeira passagem.

A excreção se faz pelo rim, pelo líquido amniótico e, direta e retrogradamente, pela circulação fetomaterna.¹⁰ Através da artéria umbilical, os metabólitos atingem a placenta, sendo excretados por sistemas de eliminação maternos. Por serem deficientes as funções fetais de inativação e excreção, fármacos administrados no período próximo ao parto podem ser lentamente eliminados pelo recém-nascido.^{5,9} A representação esquemática da cinética dos fármacos na unidade materno-placentária-fetal pode ser vista na.^{5, 10}

ASPECTOS FARMACODINÂMICOS

As particularidades farmacocinéticas da unidade materno-placentária-fetal podem condicionar efeitos diferentes dos observados em crianças, adultos e mulheres não grávidas. Pela possibilidade da não superposição de resultados, os próprios fabricantes de medicamentos alertam para a ausência de dados de investigação em grávidas e recomendam cautela no uso de fármacos novos durante o período gestacional.¹¹

A placenta humana possui um sistema renina-angiotensina que regula substâncias endógenas e exerce importantes funções biológicas no sistema reprodutivo. Os componentes desse sistema, expressos em tecido placentário, são: renina, pró-renina, angiotensina I, angiotensina II, enzima conversora de angiotensina, receptores de angiotensina e angiotensinogênio. Atuam direta ou indiretamente, mediados por diferentes moléculas sinalizadoras (mensageiros).¹²

No feto, os medicamentos podem localizar-se em tecidos suscetíveis (nos quais se processa a ação farmacológica), indiferentes (servem para armazenamento apenas), ativos (capazes de metabolizá-los) e emunctórios (sítios de excreção). Nos tecidos ativos, encontram-se receptores fetais com diferentes graus de afinidade por ligantes, o que também contribui para diferenças de efeitos.

Os riscos potenciais das substâncias exógenas no conceito decorrem de:

- Efeitos diretos do fármaco em órgãos ou tecidos nos quais se processe a interação fármaco-receptor.

- Efeitos indiretos do fármaco, ao influenciar circulação placentária ou sistemas enzimáticos responsáveis por processos vitais.

As expressões clínicas dos efeitos de fármacos no feto incluem defeitos letais (abortivos) e defeitos teratológicos, morfológicos e não morfológicos (bioquímicos, fisiológicos e comportamentais), precoces ou tardios.

Tem-se debatido se há correlação entre toxicidade materna e toxicidade embriofetal.¹³ Estudo canadense determinou os riscos teratogênicos em nascituros de mulheres expostas ocupacionalmente a solventes orgânicos. Detectou maior incidência de malformações maiores em conceptos de expostas em relação a não expostas, as quais predominaram nas gestantes sintomáticas ante a exposição ao poluente.¹⁴

Na gestação, o uso de medicamentos tem-se direcionado a controle de manifestações clínicas inerentes à própria gravidez, manejo farmacológico durante o trabalho de parto e tratamento de doenças intercorrentes. Há também o uso não médico de fármacos, o que assume importância por sua prevalência.

Considerando-se as particularidades farmacológicas aqui expostas, infere-se que a gestação deva ser um período que requer prescrição medicamentosa criteriosa. Para tal, é necessário definir as situações que efetivamente exijam manejo medicamentoso, estabelecer a ausência de associação entre malformações e exposição ao fármaco selecionado e mensurar um grau aceitável de segurança para a gestante e o feto submetidos ao medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spencer C, Neales K. Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *BMJ*, 2000, 320:325-326.
2. Michie CA, Narang I, Rogers J, Robinson A. Folate supplementation and neural-tube defects. *Lancet*, 2000, 355:147-150.
3. Schuler-Faccini L, Sanseverino MTV, Souza CFM, Giugliani R. Fármacos e gestação. In: Fuchs FD, Wannmacher L (eds). *Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapêutica racional*. 2 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1998. p. 602-608.
4. Wannmacher L, Ferreira MBC. Uso de fármacos durante gestação e lactação. In: Wannmacher L, Ferreira MBC (eds.). *Farmacologia Clínica para Dentistas*. 2 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1999. p. 270-273.
5. Clavijo HA, Schuler-Faccini L, Giugliani R. Fármacos na gestação. In: Fuchs FD, Wannmacher L (eds.). *Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapêutica racional*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1992. p. 591-597.
6. Garland M. Pharmacology of drug transfer across the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1998, 25:21-41.
7. van deer Aa EM, Peereboom-Stegeman JH, Noordhc J, Gribnau FW, Russel FG. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. *Pharm World Sci*, 1998, 20:139-148.
8. Patel TG, Laungani RG, Grose EA, Dow-Edwards D. Cocaine decreases uteroplacental blood flow in the rat. *Neurotoxicol Teratol*, 1999, 5:559-565.
9. Machado ARL. Drogas na gestação. In: Duncan BB, Schimidt MI, Giugliani ERJ (eds.). *Medicina*

- Ambulatorial. Condutas clínicas em atenção primária. Artes Médicas: Porto Alegre, 1996. p. 215-224.
10. Freitas F, Wannmacher L. Fármacos sabidamente inofensivos e possivelmente lesivos durante a gestação. *Femina*, 1976, 4:208-214.
 11. Wannmacher L, Lubianca JN. Medicamentos na gestação. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA et al. *Rotinas em Obstetrícia*. 1997. 3 ed. Artes Médicas: Porto Alegre. p. 328-338.
 12. Poisner AM. The human placental renin-angiotensin system. *Front Neuroendocrinol*, 1998, 3:232-252.
 13. Chahoud I, Ligensa A, Dietzel L e Faqi AS. Correlation between maternal toxicity and embryo/fetal effects. *Reprod Toxicol*, 1999, 5:375-381.
 14. Khattak S, K-Moghtader G, Mccartin K, Barrera M, Kennedy D, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents: a prospective controlled study. *JAMA*, 1999, 281:1106-1109.

ANTIMICROBIANOS

RENAN DESIMON CABRAL

JULIANA ROSITO PINTO KRUEL

MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO

A descoberta e introdução dos antimicrobianos na prática médica diária foi uma das maiores revoluções científicas da História. Milhares de pessoas foram salvas em todo o mundo, fazendo com que a qualidade e a expectativa de vida dessem um salto enorme, quando comparadas aos índices do início do século XX. A era moderna da quimioterapia antimicrobiana iniciou-se com o uso clínico das sulfonamidas em 1936. Mas a “época de ouro” dessas drogas se deu de fato, a partir de 1941, com a utilização da penicilina em larga escala. Atualmente, estima-se que cerca de 30% de todos os pacientes internados em hospitais são submetidos a tratamentos com esse tipo de medicamentos, evitando-se milhões de mortes. Como não poderia deixar de ser, são também muito prescritas por obstetras, fazendo com que seu uso durante a gestação seja muito cauteloso devido às possíveis interações com o feto em desenvolvimento. Apesar de existirem muitas classes e tipos de medicamentos, apenas alguns poucos apresentam comprovados efeitos teratogênicos.

Betalactâmicos

São antibióticos que agem pela inibição da síntese da parede celular de peptidoglicanos. Dividem-se em quatro grandes classes: penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos. Além disso, poderíamos citar os inibidores das betalactamases, usados em conjunto com os betalactâmicos. Esses inibidores não têm atividade antimicrobiana, mas aumentam a dos betalactâmicos, por diminuir a resistência bacteriana.^{1,2}

Penicilinas

Ainda são consideradas uma das mais eficientes e seguras classes de antimicrobianos, inclusive durante a gestação. Além disso, são os mais utilizados em todo o mundo, apesar do surgimento de muitos novos medicamentos. A seguir, listaremos os mais importantes representantes deste grupo:

Amoxicilina e ampicilina

Essas drogas cruzam rapidamente a placenta, entrando na circulação fetal e no líquido amniótico. Os níveis fetais equilibram-se com os maternos em cerca de 1 hora. Ambos alteram os níveis de ligação plasmática e de excreção urinária do estriol, além de existirem suspeitas de interação com os contraceptivos orais.³

Estudos em humanos não foram capazes de relacionar nenhuma das duas drogas com efeitos teratogênicos. Tanto o *Collaborative Perinatal Project* quanto o *Michigan Medicaid* (que avaliaram um total de 22.085 bebês expostos a amoxicilina e ampicilina) não encontraram taxas de malformações maiores do que na população em geral.⁴

Em outro estudo não foi verificada diferença significativa da ocorrência de anormalidades congênitas, exceto uma alta prevalência de fenda palatina nos recém-nascidos de mulheres que receberam ampicilina durante o segundo e o terceiro mês da gestação (*odds ratio*, OR 4,2; IC de 95% 1,4 -16,3).⁵

Penicilina G (benzilpenicilina) e penicilina V (fenoximetilpenicilina)

Não existem relatos de malformações congênitas relacionadas às penicilinas. Há um relato de caso que descreve o uso de altas doses de penicilina G, procaína, cortisona e salicilatos causando o nascimento de um feto ciclópico. Entretanto, os autores atribuíram este defeito aos salicilatos, cortisona e viremia materna. No estudo do *Michigan Medicaid*, que avaliou 4.597 bebês expostos à penicilina V durante o primeiro trimestre, foram encontrados os seguintes dados (observados/esperados): 46/56 defeitos cardíacos, 5/7 fendas palatinas, 3/2 espinha bífida, 17/13 polidactilias, 7/8 reduções de membros e 8/11 hipospádia. Estes dados não dão suporte a nenhum a associação entre a droga e defeitos congênitos. Seu uso durante todos os períodos da gestação é considerado seguro.³

Outras penicilinas

Praticamente não existem estudos com outros representantes do grupo. Foram pesquisadas oxacilina, cloxacilina, ticarcilina, piperacilina e dicloxacilina. Os poucos dados encontrados não são conclusivos ou não podem ser considerados pela pequena amostra estudada.

Cefalosporinas

São betalactâmicos isolados inicialmente do fungo *Cephalosporium acremonium*, em 1948. Possuem mecanismo de ação muito semelhante ao das penicilinas, ou seja, inibição da síntese da parede celular bacteriana. A divisão mais conhecida e aceita, apesar das muitas inadequações, é a feita através de gerações, que tenta agrupar os medicamentos, de acordo com a época de descoberta e pela atividade contra certo grupo de bactérias.

Cefalosporinas de primeira geração

Entre os principais representantes temos a cefazolina, cefalotina e cefalexina. A cefazolina só existe para uso parenteral. Estudos de reprodução em ratos, camundongos e coelhos não encontraram evidências de diminuição de fertilidade ou dano fetal, mesmo quando foram utilizadas doses 25 vezes maiores que as terapêuticas humanas. Ela cruza a placenta livremente, concentrando-se principalmente nos fluidos corporais do feto. São consideradas seguras durante a gestação. A cefazolina também tem sido usada no tratamento da pielonefrite durante a segunda metade da gestação, na dose intravenosa (IV) de 2g a cada 8hs, sem que se observassem efeitos adversos no feto.³

A cefalexina tem absorção oral e é indicada como substitutivo da benzilpenicilina em pacientes alérgicos. Um estudo, que avaliou o efeito do uso de cefalexina em gestantes, não encontrou evidências de teratogenicidade em humanos.⁶

Cefalosporinas de segunda geração

Essa é a geração que tem menos estudos de seu uso durante a gestação. Não encontramos estudos controlados dessas drogas durante a gestação. Foi demonstrada passagem transplacentária de cefuroxima em mulheres submetidas a aborto eletivo durante os primeiros dois trimestres de gestação.

Cefalosporinas de terceira geração

Os principais representantes são a ceftriaxona, cefixima, cefotaxima e ceftazidima. Estudos reprodutivos utilizando o ceftriaxona em ratos e primatas não demonstraram evidências de diminuição da fertilidade, embriotoxicidade ou teratogenicidade. Em um estudo com 60 bebês expostos à ceftriaxona durante a gestação, foram encontrados 4 defeitos cardíacos, quando o esperado eram 3 casos. Não foram encontrados, porém, outros defeitos maiores (polidactilia, fendas palatinas, espinha bífida, redução de membros etc.). Foi sugerida uma possível associação da droga com defeitos cardíacos congênitos, mas esta parece improvável. Ainda, não se podem descartar prováveis interferências de doenças maternas e uso de outras drogas.³ Outro trabalho acompanhou 114 mulheres que utilizaram ceftriaxonapara tratamento de gonorreia durante o segundo trimestre de gestação. A dose utilizada foi de 250mg intramuscular (IM) (dose única), e não foram encontradas evidências de malformações fetais.³

Cefalosporinas de quarta geração

Cefepima é o único representante do grupo. Não existem relatos de efeitos adversos na reprodução ou fertilidade de ratos, camundongos ou coelhos, mesmo usando-se doses 4 vezes maiores que as utilizadas em humanos. Não existem estudos do seu uso em humanos durante a gestação. Como recomendação geral, todas as gerações de cefalosporinas são consideradas seguras, podendo ser usadas em qualquer período gestacional.

O uso de antibióticos do grupo das penicilinas e cefalosporinas é considerado seguro na gestação e na lactação.

Carbapenêmicos

Possuem espectro de ação amplo, devendo ser utilizados exclusivamente como opções excepcionais, nos casos de infecções por germes multirresistentes. O representante mais conhecido e estudado é o imipeném.^{1,7}

Imipeném

É o agente antimicrobiano com maior atividade antimicrobiana (*in vitro*) disponível no mercado. Estudos em animais (coelhos e camundongos), utilizando-se doses de imipeném 30 vezes superior às doses usadas em humanos não encontraram alterações nos índices de malformações fetais, dados estes reproduzidos em outros trabalhos.³ Efeitos adversos foram observados em macacas grávidas, quando usadas doses de 40mg/kg/dia (bolo IV) ou 160mg/kg/dia (injeção subcutânea), que incluíam perda de apetite, perda de peso, êmese, diarreia, aborto e morte de alguns animais. Doses de 100mg/kg/dia (cerca de 3 vezes a dose recomendada para tratamento humano), também em macacas, não produziram toxicidade materna ou efeitos teratogênicos, apesar de resultarem em aumento de perdas embrionárias.³

Não existem trabalhos que avaliem o uso de imipeném no primeiro. Entretanto, há estudos que sugerem que o uso de imipeném durante o período perinatal seja seguro e efetivo, podendo ser uma alternativa para o tratamento de gestantes com ruptura de membranas.^{3,4}

Inibidores da betalactamase

O ácido clavulânico é o mais bem estudado representante do grupo. É utilizado geralmente em conjunto com amoxicilina ou ticarcilina. Até o momento não existem relatos de malformações fetais em ratos, coelhos ou porcos que foram expostos ao medicamento durante a gestação.³

Existem vários estudos que avaliaram o uso de amoxicilina e clavulanato potássico em infecções durante o período gestacional. Em nenhum deles foi demonstrado aparecimento de efeitos adversos fetais ou no recém-nascido. Em 556 bebês expostos, a taxa de malformações encontradas foi a mesma esperada para a população em geral.³

Aminoglicosídeos

Os principais representantes do grupo são a gentamicina, ampicacina, estreptomina, canamicina, e tobramicina, que têm ação bactericida, agindo através da inibição da síntese proteica por ligação à subunidade 30S dos ribossomos.^{1,2}

Quando comparados aos betalactâmicos, são drogas relativamente tóxicas. Seus principais efeitos adversos são ototoxicidade e nefrotoxicidade, sendo ambos dose-dependentes. Por ser a mais vendida e utilizada em todo o mundo, a grande maioria dos trabalhos avaliam os efeitos da gentamicina, podendo-se extrapolar os dados aos outros medicamentos do grupo.

Gentamicina

Este antibiótico não diminuiu a fertilidade nem causou danos fetais em estudos com ratos e coelhos. Como era de se esperar, a gentamicina produziu nefrotoxicidade dose-dependente nesses animais. Ela atravessa rapidamente a placenta, entrando na circulação fetal e no líquido amniótico. Apenas um relato de caso relacionou o uso de gentamicina com malformações congênitas. Uma mulher de 34 anos, que não sabia estar grávida, recebeu um curso de gentamicina por 10 dias (300mg/dia), na sétima semana de gestação. Ela também recebeu prednisolona (50mg/dia por 5 dias) por uma reação alérgica ao antibiótico. A criança nasceu aparentemente normal, mas passou a desenvolver-se sempre abaixo do percentil 5. Aos 4 anos de idade, foram diagnosticados rins pequenos, com marcada diminuição da diferenciação córtico-medular, além de pequenos cistos renais bilaterais.

Apesar de não se poder descartar alguma alteração genética de outra causa, os autores creditaram essas malformações à gentamicina, baseados em trabalhos feitos com animais. A ototoxicidade ainda não foi relatada com o uso de gentamicina, apesar de existirem relatos com o uso de estreptomina e canamicina. Existem ainda relatos de potencialização de fraqueza muscular causada por administração de sulfato de magnésio em um neonato exposto por 32 horas, levando à parada respiratória.³

Estreptomina

De modo geral, as mesmas informações utilizadas para a gentamicina podem ser usadas aqui. Entretanto, os casos de ototoxicidade são mais comuns com esta droga. Foi descrito o caso em um bebê de 2 meses e meio de idade, cuja mãe havia sido tratada com

estreptomicina para tuberculose (dose de 30g). Esta criança era surda e não apresentava reflexo cócleo-palpebral. Mas o que se observa é que a incidência de ototoxicidade, tanto coclear quanto vestibular, é muito baixa, se forem observadas as recomendações gerais de dosagem. Em um grupo de 1619 recém-nascidos de mães expostas à droga, no tratamento para tuberculose durante gravidez, a incidência de malformações foi a mesma do grupo-controle (2,34% contra 2,56%). Outros trabalhos também concluíram que a estreptomicina não é teratogênica.

O uso de amicacina, gentamicina e de outros aminoglicosídeos costuma ser evitado na gestação pelo risco teórico para o feto de ototoxicidade e nefrototoxicidade. No entanto, esta precaução não impede o uso dessas drogas quando indicado para infecções graves.⁴

Fluoroquinolonas

Atuam pela inibição da DNA girase bacteriana, dificultando o metabolismo do DNA das mesmas. Pela similaridade estrutural com o DNA dos mamíferos, existem possibilidades teóricas de que as quinolonas sejam mutagênicas e carcinogênicas. Os representantes mais conhecidos no Brasil são: norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, enoxacino, lomefloxacino e perloxacino. Pelo maior número de estudos e pela possibilidade de inferência dos dados para as outras drogas, discutiremos aqui os dois primeiros exemplos.^{1,2}

Norfloxacino e ciprofloxacino

Estudos em ratos, administrando-se a medicação durante todas as etapas da gestação, não foram capazes de demonstrar aumento no número de casos de anormalidades congênitas, efeitos adversos na fertilidade, fetotoxicidade, ou alterações pós-natais nos filhotes. Em coelhos, foi observada embriofetalidade com doses de 100 mg/kg e, em macacos, com doses de 200-300 mg/kg. Nos estudos realizados pelo fabricante, não houve evidência de teratogênese em ratos, camundongos, coelhos ou macacos, mesmo empregando-se doses até 60 vezes maiores que as usadas em humanos. Com relação aos possíveis efeitos no material genético, foi feita uma pesquisa com o DNA de fígado e rins de ratas. Também não foram encontradas alterações significativas, mas com doses maiores que 4 a 8 mmol/kg, ocorreu uma diminuição estatisticamente significativa na porcentagem de DNA de dupla cadeia (que significa aumento de modificações no DNA) em tecidos fetais. Entretanto, os autores creditaram esses achados não a genotoxicidade da droga, mas sim a prováveis efeitos tóxicos no feto.^{3,4}

Um trabalho de 1994 comparou 38 mulheres expostas ao norfloxacino (n=28) e ciprofloxacino (n=10) com um grupo-controle. Quase todas foram tratadas no primeiro trimestre para infecção urinária. Foi encontrado um número maior de cesarianas no

grupo de mulheres expostas devido a sofrimento fetal ($p = 0,005$), sem existirem razões plausíveis para o fato. Além disso, as crianças expostas a quinolonas nasceram 265 g mais pesadas que as controles ($p = 0,05$), talvez por um melhor controle das infecções urinárias. Com relação às mal formações esqueléticas, que era a grande preocupação do trabalho, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Os autores concluíram que o uso de quinolonas durante o primeiro trimestre parece não oferecer risco ao feto.⁸

Em pesquisa feita pelo Toronto Motherisk Program, foram avaliadas 134 grávidas em uso de quinolonas (61 expostas ao norfloxacino, 68 ao ciprofloxacino e 5 a ambos). Cerca de 91% usaram a medicação antes de 13 semanas de gestação. Estas mulheres foram comparadas a um grupo-controle. Não houve diferença quanto a nascidos vivos (87% contra 86%), interrupções (3% contra 5%), sofrimento fetal (15% contra 15%), e ganho de peso na gestação (15kg contra 16kg). A única diferença foi quanto ao peso dos recém-nascidos, 162g a mais no grupo exposto (pelos motivos já citados).³

Outro trabalho foi feito em 1995 com sete mulheres com febre tifoide multirresistente tratadas com ciprofloxacino. Elas receberam a droga durante o segundo e terceiro trimestres. Não se observaram complicações no parto, os bebês eram saudáveis e sem evidências de alterações ósseas ou cartilaginosas até os 5 anos de idade.³

Já nos trabalhos realizados por um grande grupo de pesquisa em teratogênese, além do próprio fabricante, foram encontrados casos variados de malformações congênitas em recém-nascidos cujas mães foram expostas a quinolonas durante a gestação. Trata-se, porém, de eventos isolados e não relacionados entre si, o que torna improvável sua associação com o uso de quinolonas.

O ciprofloxacino e o norfloxacino são evitados na gestação porque os estudos em animais mostraram que as fluoroquinolonas são tóxicas para as cartilagens em desenvolvimento. Até o momento, não foi observado nenhum efeito teratogênico nos estudos em humanos.⁴

Macrolídeos

O protótipo do grupo é a eritromicina, que age inibindo reversivelmente a subunidade 50S dos ribossomos bacterianos. Atinge altas concentrações teciduais, mas não atravessa a barreira hematoencefálica. Além da eritromicina, temos a roxitromicina, azitromicina e a claritromicina.^{1,7}

Há um relato sugerindo que a eritromicina aumente a incidência de malformações urogenitais em ratos. Relatos de exposição de fetos humanos não conseguiram mostrar um padrão de malformações congênitas. O *Collaborative Perinatal Project* monitorou 79 gestações nas quais ocorreram exposições ainda no primeiro trimestre e 230 gestações em que ocorreram exposições em qualquer período gestacional, sem também conseguir

demonstrar aumentos no número de malformações graves ou menores. Outros trabalhos mostraram diminuição no número de casos de ruptura prematura de membranas e melhora no desfecho de partos em mulheres tratadas com eritromicina. Deve-se tomar cuidado com o uso de estolato de eritromicina, pois pode causar hepatotoxicidade subclínica reversível. Com os outros derivados da droga não ocorre este problema.⁴

Quanto a azitromicina e roxitromicina, existem poucos dados na literatura a respeito de seu uso durante a gestação, podendo-se lançar mão dos mesmos encontrados para a eritromicina. De modo geral, os macrolídeos são drogas seguras durante a gestação, podendo ser utilizadas em qualquer período.

Sulfonamidas e trimetoprima

As sulfonamidas atravessam facilmente a placenta durante toda a gestação sendo os níveis maternos da droga os mesmos do feto em cerca de 2 horas. Além disso, altos níveis séricos são encontrados no recém-nascido vários dias após o parto. O grande perigo do uso de sulfonamidas durante a gestação é no período periparto, podendo causar icterícia, anemia hemolítica e, teoricamente, kernicterus. Nos prematuros, essas alterações parecem ser ainda mais comuns. Apesar disso, um trabalho com 94 recém-nascidos prematuros de mães tratadas com sulfadiazina para profilaxia de febre reumática não conseguiu demonstrar diferenças na incidência de hiperbilirrubinemia. A explicação para essas alterações sanguíneas está no fato de que as sulfonamidas competem com a bilirrubina pela ligação com a albumina. Durante a gestação, o sangue fetal consegue eliminar o excesso de bilirrubina livre através da placenta. Obviamente, após o parto, esse mecanismo é perdido, dando origem às alterações anteriormente mencionadas.³

A maioria dos trabalhos falhou ao tentar encontrar uma associação entre as sulfonamidas e as malformações congênitas. Em estudos com filhos de mulheres tratadas, durante toda a gestação, com sulfadiazina para doença de Crohn não foram demonstradas taxas maiores do que na população não exposta. Em contraposição, um estudo retrospectivo com 1.369 pacientes encontrou maiores taxas de exposição às sulfonamidas entre as 458 crianças malformadas. Já em um estudo com 599 crianças com fenda palatina, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com relação ao grupo controle. Em animais, já foi descrita a relação do seu uso com malformações traqueoesofágicas e catarata congênita.³

Um estudo de caso-controle recente, que avaliou gestações que resultaram em defeitos congênitos selecionados em relação à exposição a antimicrobianos, observou que as sulfonamidas e a nitrofurantoína estavam associadas a diversos defeitos, como anencefalia e algumas cardiopatias congênitas. Estes achados não permitem conclusão definitiva a respeito da teratogenicidade dessas drogas, mas indicam a necessidade de estudos adicionais.⁹

A trimetoprima também atravessa facilmente a placenta, atingindo níveis plasmáticos similares no feto e na gestante. A grande preocupação com o seu uso é por ser este fármaco um antagonista do folato. Estudos em humanos não demonstraram relações da droga com malformações congênitas. Existe apenas um relato de caso de uma mulher de 27 anos, submetida a uma dieta rigorosa e pobre em calorias 4 meses antes de engravidar. Sua gestação foi complicada por otite, tratada com sulfametoxazol-trimetoprima por 10 dias na terceira semana gestacional. A criança nasceu com 38 semanas de gestação, peso de 3.225g e malformações cranianas: holoprosencefalia alobar, fenda labial e palatina, ventrículo cerebral único e tálamos fendidos. Em pesquisa feita pelo *Michigan Medicaid*, foi sugerida uma associação de trimetoprima com malformações congênitas, que não foram posteriormente confirmadas pela falta de controle para dados, como doença materna e uso concomitante de outras drogas.³

Lincosaminas

Os dois representantes no Brasil são a lincomicina e clindamicina. A lincomicina não se mostrou teratogênica em ratos, cães e macacos, apesar de altas doses serem embriotóxicas. Um estudo com 302 mulheres tratadas com a droga, durante o primeiro trimestre, acompanhou os bebês nos primeiros anos de vida, sem ter encontrado diferenças significativas quanto a malformações congênitas e alterações no desenvolvimento. Já com relação à clindamicina, o maior problema relaciona-se ao surgimento de colite pseudomembranosa (com o uso tópico e o oral), mas não parece ser este um efeito adverso comum durante a gestação. Também não foram encontradas evidências de teratogenicidade em estudos com ratos e camundongos. Assim, as duas drogas podem ser utilizadas na gestação.³

Tetraciclina

São consideradas antibióticos de amplo espectro, muito usados durante a gestação até a década de 1950, quando pesquisas com animais mostraram seus possíveis efeitos teratogênicos. Ratas expostas às tetraciclina, durante a gestação, tiveram uma maior incidência de fendas palatinas e defeitos de membros inferiores. A oxitetraciclina mostrou-se teratogênica apenas em cães. Alguns outros trabalhos sugerem a possibilidade da droga causar alterações na imunomodulação, por malformações do timo e sistema linfático. Ainda hoje, entretanto, existe muita controvérsia a esse respeito, já que vários outros trabalhos não conseguiram encontrar nenhuma associação de alterações congênitas com a droga.^{1,4}

Apesar dos inúmeros relatos de malformações após exposição humana às tetraciclina, o *Collaborative Perinatal Project* não conseguiu identificar alterações congênitas

causadas pela droga, mesmo com malformações menores. Com relação à formação dentária, já está provado que a administração de tetraciclina durante o segundo e terceiro trimestres pode causar uma coloração amarelo-escura nos dentes dos filhos das gestantes expostas, sendo este achado também descrito quando essa droga é administrada a crianças de até 8 anos, visto que a formação da dentina ocorre até essa idade. Além disso, pode levar à diminuição do crescimento ósseo em até 40% das crianças. Dessa maneira deve-se evitar seu uso durante a gestação.⁴

Cloranfenicol

É um antimicrobiano que atua sobre os mesmos micro-organismos que as tetraciclina, mas seu espectro abrange mais *Salmonella typhi* e *Bacteroides fragilis*. O emprego desse antibiótico restringe-se à segunda escolha em situações específicas, em função do risco da toxicidade para a medula. O cloranfenicol passa a barreira placentária e o seu uso no final da gestação pode estar associado à “síndrome cinzenta do recém-nascido”.^{2,3} Um estudo com cloranfenicol usado no primeiro trimestre de gestação não demonstrou risco teratogênico para fetos humanos.¹⁰

Metronidazol

É um antimicrobiano usado principalmente no tratamento de infecções causadas por germes anaeróbios, especialmente bacilos Gram-negativos, e por protozoários. Alguns estudos com animais encontraram indícios de que esta droga seria mutagênica e carcinogênica. Estes achados têm embasamento no seu mecanismo de ação, que envolve a formação de metabólitos ativos que poderiam interagir e alterar o DNA humano.

Alguns sugeriram possível efeito embriotóxico. Em um deles, mulheres que receberam metronidazol na gestação foram seguidas para que se pudesse determinar a existência de alguma alteração congênita. Apesar de ter sido encontrado um aumento na incidência de malformações entre as crianças expostas à droga no primeiro trimestre, nenhum padrão malformativo foi determinado. Um relato de caso descreve duas crianças, nascidas de mães diferentes, expostas ao metronidazol para tratamento de amebíase materna durante a quinta e sétima semanas de gestação. As duas apresentaram defeitos faciais de linha média. Pela semelhança dos casos, foi grande a repercussão dessa exposição. Apesar disso, a experiência acumulada com trabalhos envolvendo mais de 2.700 gestações não mostrou aumento no número de malformações congênitas pela exposição ao metronidazol. Um estudo húngaro com 266 crianças expostas durante o primeiro trimestre também não encontrou evidências clínicas que pudessem associar a droga à maior incidência de alguma

malformação congênita. Apesar de ser considerada uma droga segura, alguns especialistas recomendam que seu uso seja evitado durante o primeiro trimestre.³

Tinidazol

É um nitroimidazólico com atividade contra *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*. Estudos em animais não evidenciaram efeitos teratogênicos em ratos e camundongos expostos a altas doses de tinidazol (de até 2 g/kg/dia). Outro estudo realizado com ratos, não demonstrou um aumento na incidência de malformações congênitas com doses de até 600 mg/kg, apesar de ter sido notada embriofetalidade nesse grupo. Em relação a estudos em humanos, é sabido que o tinidazol cruza a placenta humana no primeiro trimestre de gestação, com concentrações nos tecidos fetais maiores do que a metade da concentração sérica materna. Não há estudos publicados em humanos sobre efeitos teratogênicos dessa medicação, e por isso deve-se utilizar as informações disponíveis sobre o metronidazol, outro derivado nitroimidazólico estruturalmente relacionado.³

A grande maioria dos estudos a respeito do uso de metronidazol na gestação não mostra risco de teratogênese ou de outro efeito adverso. Até o momento, não há evidência de carcinogênese transplacentária relacionada a essa droga. Seu uso na gestação pode ser justificado, se não houver alternativa de outro fármaco mais seguro.^{3,11}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mandell GL, Petri WA. Chemotherapy of microbial disease. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds): Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. McGraw Hill, 1996.
2. Fuchs FD. Farmacologia clínica da infecção. In: Fuchs FD, Wannmacher L (eds): Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapêutica racional. 2 ed. Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1998.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 7th ed. Williams and Wilkins, 2005.
4. Reproductive Toxicology Center. Disponível em: <http://reprotox.org>
5. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. A population-based case control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2001, 185(1):140-47.
6. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities; a population-based, case control study. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184(6):1289-96.
7. Woeltje Kf, Ritchie Dj. Antimicrobials. In: Carey CF, Lee HH, Woeltje KF (eds): The Washington Manual of Medical Therapeutics. 29th ed. Lippincott-Raven, 1997.
8. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. Obstetrics and Gynecology, 1994, 84(4):535-8.

9. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J. Antibacterial Medication Use during Pregnancy and Risk of Birth Defects. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163(11):978-985.
10. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral chloramphenicol treatment during pregnancy. *European Journal of Epidemiology*, 2000, 16(4):323-27.
11. Schaefer C, Peters P, Miller RKL. *Drugs during Pregnancy and Lactation*. 2nd ed. Ed. Elsevier, 2007.

ANTIFÚNGICOS

ANDRÉ ANJOS DA SILVA
BETINA KATZ
FABIANA COSTA MENEZES
MÁRCIO MEDEIROS

INTRODUÇÃO

Antifúngicos são fármacos usados com certa frequência durante a gestação e devem ser destacados, uma vez que as infecções fúngicas podem ter repercussões significativas, se não tratadas. As infecções fúngicas podem ser divididas em sistêmicas e superficiais. Os agentes antifúngicos imidazólicos, triazólicos e poliênicos podem ser usados tanto por via sistêmica como tópica.¹

O Quadro 1 apresenta um resumo dos principais antifúngicos utilizados com mais frequência durante a gravidez, e a informação disponível na literatura sobre sua teratogenicidade.

INFECÇÃO DURANTE A GESTAÇÃO POR *CANDIDA ALBICANS*

Candida albicans é um fungo leveduriforme, comumente encontrado na vagina, que pode ser patogênico em algumas circunstâncias. A gestação é um período favorável ao desenvolvimento da infecção por esse micro-organismo, pois ocorre aumento do estrógeno circulante, o que resultará em maior quantidade de glicogênio nas paredes vaginais.² A administração de glicoproteína e de esporos de *C. albicans* em animais não demonstrou nenhum efeito adverso na gravidez.³ Em humanos, há relatos de casos de morte fetal intrauterina associada à infecção invasiva por *C. albicans*, contudo, a presen-

Quadro 1 – Classificação dos fármacos antifúngicos segundo a FDA³

<i>Fármaco</i>	<i>FDA</i>	<i>Riscos durante a gestação</i>
<i>Fluconazol</i>	C	Quando em altas doses e tratamento prolongado, foi associado à síndrome de Antley-Bixler, embora não se saiba se há relação entre ambos. Em doses usuais para tratamento de candidíase vaginal, parece ser seguro, embora ainda se aguarde uma evidência conclusiva.
<i>Itraconazol</i>	C	Embora improvável, não se exclui um potencial risco de seu uso, sendo preferidos outros agentes estudados melhor.
<i>Cetoconazol</i>	C	Por interferir na síntese de progesterona e, principalmente, testosterona, sugere-se que seja evitado, em especial se o feto for do sexo masculino. Em animais, altas doses foram teratogênicas, porém há relatos em humanos que não evidenciaram aumento de anomalias congênitas.
<i>Clotrimazol</i>	B	Estudos não evidenciam aumento no risco de malformações congênitas. Ainda, pode reduzir a incidência de partos prematuros ao tratar a infecção fúngica.
<i>Miconazol</i>	C	Sua indicação é controversa, devido à ação deste fármaco sobre a testosterona, embora seja improvável que acarrete algum tipo de malformação congênita.
<i>Anfotericina B</i>	B	Parece ser relativamente segura quando testada em animais. Casos na literatura descrevem mães que usaram a droga durante a gestação sem apresentar desfechos adversos.
<i>Nistatina</i>	A	Fármaco aparentemente seguro, sem evidência de malformações em animais e humanos.
<i>Terbinafina</i>	B	Com base em experimentos em animais e alguns poucos em humanos, a terbinafina não parece aumentar o risco de anomalias congênitas, se usada durante a gestação.
<i>Griseofulvina</i>	C	Estudos em animais evidenciam teratogenicidade, embora estudos em humanos sejam controversos e inconclusivos sobre seu potencial teratogênico.

ça de dispositivo intrauterino (DIU) parece ter sido um fator predisponente em muitos desses casos.⁴ A maioria das gestações não parece ser afetada por colonização concomitante da vagina por *C. albicans*. Em um estudo de grande escala em mulheres com moderada a intensa colonização vaginal por *Candida*, nenhum aumento foi encontrado na incidência de nascimento de baixo peso ou parto pré-termo.⁴

Os principais fármacos utilizados para o seu tratamento durante a gestação são: clotrimazol, miconazol, nistatina, terconazol e tioconazol.

Clotrimazol

O clotrimazol pertence ao grupo de antifúngicos imidazólicos que são ativos contra a maioria dos fungos causadores de infecções superficiais da pele e da mucosa, além de seu espectro cobrir também bactérias (gram-negativas e positivas e anaeróbicas, como *Gardnerella vaginalis*) e protozoários (*Trichomonas vaginalis*). É usado com frequência no tratamento de candidíase vulvovaginal, sendo administrado por vias tópica e intravaginal. Quando a candidíase vulvovaginal ocorre durante a gestação, recomenda-se tratar a infecção devido às complicações que o fungo pode causar no feto. Os pacientes, no entanto, devem ser alertados a não aplicar qualquer medicação intravaginal após a ruptura das membranas amnióticas.

O uso de clotrimazol durante a gestação não está associado a aumento da prevalência total de anormalidades congênitas.⁶ Estudos em animais, relatados pelo fabricante, não demonstraram efeitos teratogênicos em ratos, camundongos ou coelhos. Em um estudo húngaro de caso-controle, o grupo tratado com clotrimazol teve uma taxa maior de pré-eclâmpsia/eclâmpsia e incompetência cervical.⁷ O risco relativo de abortamento espontâneo, em outro estudo, após exposição ao clotrimazol não foi estatisticamente significativo.⁹

O clotrimazol tem efeito benéfico devido à cura da infecção por *Candida*, uma vez que o tratamento para tal reduz o número de gestações pré-termo, com aumento na idade média gestacional e no peso ao nascimento, quando comparados aos dos recém-nascidos de mães com candidíase vulvovaginal não tratadas.¹⁰ Sabe-se também que a criptorquidia ocorre com frequência em meninos nascidos com baixo peso ou que tiveram uma gestação mais curta. O clotrimazol impede tais complicações, reduzindo, portanto, a incidência de criptorquidia.

Miconazol

O miconazol é um agente antifúngico usado por vias tópica e intravaginal no tratamento de candidíase vulvovaginal e em outras infecções fúngicas. O miconazol é absorvido em pequenas quantidades após administração vaginal. Não se sabe se a hiperemia

do epitélio vaginal, que ocorre normalmente durante a gravidez, aumenta a absorção vaginal do miconazol.

O miconazol não foi teratogênico em ratos e coelhos, mas foi associado a trabalhos de parto prolongados, quando administrado após o 15^o dia de gestação em ratas. Esses efeitos podem estar relacionados à inibição da produção de estrogênio causada por altas doses de antimicótico.¹¹ Não há, contudo, dados sugerindo que esse efeito metabólico do miconazol afete significativamente a gestação.

Estudos clínicos não detectaram aumento nas malformações congênitas quando o miconazol foi usado em pacientes grávidas com candidíase vulvovaginal. Um estudo húngaro de caso-controle avaliou os potenciais riscos de miconazol tópico durante a gravidez em 22.843 e concluiu que o tratamento com miconazol tópico não aumenta o risco de anormalidades congênitas.¹²

Nistatina

A nistatina é um macrolídeo tetraênico com estrutura e mecanismo de ação parecido com os da anfotericina B. Quando a membrana da pele ou da mucosa está intacta, a absorção da droga é muito pequena, sendo a absorção pelo trato gastrointestinal mínima. É usada para tratamento de infecções fúngicas da pele, mucosa e trato gastrointestinal e seu uso principal é no controle de candidíase, com preparações cutânea, vaginal e oral.

Estudos em ratos não evidenciaram aumento das anormalidades congênitas.¹³ Em estudos epidemiológicos em humanos, as malformações observadas não foram mais frequentes do que o esperado para a população em geral de mães que usaram a droga no primeiro trimestre de gestação.¹⁴ O uso de nistatina é considerado seguro para o tratamento de candidíase vaginal durante a gestação.

Outros agentes antifúngicos

Itraconazol

Antifúngico sistêmico da classe dos triazólicos está disponível nas formas oral e intravenosa.

A FDA relatou 70 casos de pacientes que fizeram uso de dose única de itraconazol ou fluconazol na fase de organogênese e ocorreram nascimentos normais. Contudo, a FDA também recebeu 14 relatos de casos de malformações decorrentes de mães expostas à droga durante a gestação, 4 deles envolvendo defeitos de membros. Um estudo adicional com 229 mulheres expostas ao itraconazol, 198 das quais usaram a droga durante o primeiro trimestre, mostrou uma taxa de malformação de 3,2% entre as 156 gestações que resultaram em nascidos vivos. Essas taxas de desfechos adversos na gestação não

foram diferentes daquelas esperadas na população em geral ou identificadas em um grupo-controle nesse estudo.¹⁵ Em 30 gestantes expostas ao itraconazol no primeiro trimestre, acompanhadas por pesquisadores britânicos, nenhuma anomalia congênita foi observada.¹⁶

Embora existam relatos de casos de defeitos congênitos em crianças nascidas de mulheres que utilizaram itraconazol, uma série de casos incluindo cerca de 450 gestantes, que foram expostas durante a gestação a esse fármaco, não sugeriu um aumento no risco de malformações congênitas.

Fluconazol

O fluconazol é um antifúngico da classe dos triazólicos. Quando administrado oralmente, a absorção ocorre quase que por inteiro no trato gastrointestinal. O fluconazol é ativo contra candidíase vaginal, orofaríngea e esofágica, além de agir também em casos de candidemia. Também é amplamente usado contra infecções fúngicas disseminadas em pacientes imunodeprimidos.

Um relato publicado descreveu o caso de uma mulher de 22 anos com coccidioideomicose disseminada, que fez uso de fluconazol 400 mg/dia antes e durante a gestação.¹⁷ Seu filho nasceu prematuro com distorções grosseiras, incluindo várias anormalidades de crânio e fenda palatina, fusão úmero-rádio e outras malformações de braços e pernas. Outros relatos de casos descreveram quatro nascimentos envolvendo defeitos craniofaciais, cardíacos e de membros em três mães que usaram fluconazol durante a gestação.¹⁸⁻²⁰ Estes quatro casos apresentaram um fenótipo semelhante ao da síndrome de Antley-Bixler. Em todos os casos foram utilizadas doses altas (400 a 800 mg/dia).

Por outro lado, a utilização de doses baixas, de 150 mg, não foi associada a aumento de malformações. Um estudo britânico identificou 289 mulheres que usaram fluconazol nos meses precedentes ou durante a gestação.²¹ Os 5 casos de anomalias fetais foram encontrados em mulheres que usaram fluconazol entre a primeira e a 26ª semana antes da última menstruação. Os defeitos relatados foram hidronefrose bilateral, hipospádia, fusão dos dedos e uma anomalia cromossômica (síndrome de Edward – trissomia do 18). Não há evidências de que estes defeitos pudessem ser atribuídos à exposição ao fluconazol. Em estudos italianos, 226 gestantes expostas ao fluconazol no 1º trimestre foram comparadas com 452 gestantes-controle.²² Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a abortos e malformações congênitas. Outros estudos não evidenciaram malformações em crianças nascidas de mães que usaram fluconazol para candidíase vaginal, tendo a maioria usado a droga no segundo trimestre.²³ Em outros dois estudos, envolvendo 121 e 234 gestantes,^{24,25} a prevalência de malformações entre mulheres com exposição à droga no primeiro trimestre não foi significativamente elevada. Além disso, não se observaram outros efeitos adversos associados ao uso da droga, como risco elevado de parto prematuro, baixo peso ao nascimento ou nascimento prematuro na população estudada, quando comparado ao grupo-controle.

O uso de fluconazol durante a gestação não evidenciou um aumento no risco de defeitos congênitos, quando tratados com doses usuais para candidíase vaginal.

Cetoconazol

Pertence à classe dos imidazólicos e foi substituído pelo itraconazol para o tratamento de todas as micoses, exceto quando o baixo custo do cetoconazol supera as vantagens do itraconazol. Este último não tem a hepatotoxicidade e a supressão sobre os corticosteroides do cetoconazol.¹ Pode ser administrado por vias oral, tópica ou intravaginal. O cetoconazol por via oral requer acidez gástrica para sua dissolução e absorção. Embora não pareça ser absorvido numa quantidade significativa sistemicamente quando aplicado na pele, ao ser administrado por via vaginal, há a possibilidade de ocorrer níveis detectáveis no plasma.

Um estudo comparou o uso de cetoconazol do segundo ao terceiro mês de gestação entre casos com anormalidades congênitas e seus controles. O estudo não demonstrou uma taxa maior de anormalidades congênitas em crianças com mães que usaram a droga durante a gestação.²⁷

Anfotericina B

A anfotericina B pertence à família dos antibióticos macrolídeos poliênicos, podendo ser usada para o tratamento de *Candida* spp, e é o principal antifúngico para manejo de infecções graves. Há relatos na literatura de algumas mulheres grávidas tratadas com anfotericina B sem aparente efeito adverso.

Terbinafina

A terbinafina é um derivado da alilamina com ação fungicida de amplo espectro usado tanto por via tópica como sistêmica. Pode ser usado no tratamento de micoses superficiais e profundas. Esse agente não produziu um aumento nos defeitos ao nascimento em crias de ratos ou coelhos. A avaliação da terbinafina em cultura de embriões de ratos sugere baixo potencial de indução de desenvolvimento anormal em embriões, em comparação a outros antifúngicos e com base na observação de que as concentrações necessárias para produzir embriotoxicidade eram 2.000 vezes àquelas alcançadas em humanos em condições terapêuticas.

O fabricante da droga recebeu 55 relatos espontâneos de gestantes que usaram terbinafina oral. Houve 26 nascidos vivos, 6 abortos induzidos, 2 anormalidades congênitas e 1 morte neonatal por complicações de um bebê que nasceu prematuro. Em estudos prospectivos, 54 mulheres contataram um serviço de informação gestacional canadense e relataram ter feito uso da droga durante gestação, enquanto 26 foram expostas à forma oral e 23 à tópica. Das 54 mulheres, 24 (45%) foram expostas durante o primeiro trimestre. A duração média da exposição foi de 32 ± 9 dias. Os desfechos foram 50 (92,6%) nascidos vivos, 3 (5, 5%) abortos

espontâneos e 1 (1,9%) aborto induzido. Observou-se uma malformação entre os nascidos vivos. Esses dados correspondem aos dados da população em geral.²⁸

Griseofulvina

Agente derivado do fungo *Penicillium griseofulvum* tem seu espectro limitado ao tratamento de dermatofitoses, incluindo as várias espécies de *Microsporium*, *Epidermophyton* e *Trichophyton*. Estudos em animais, para avaliar o risco teratogênico potencial desse agente, associaram a droga à indução de uma variedade de defeitos congênitos, como fenda palatina em cães, malformações esqueléticas em camundongos e diversos defeitos em ratos e gatos. Dados provenientes de experimentos com camundongos também sugerem que a griseofulvina possa induzir efeitos genotóxicos dose-dependentes, incluindo diploidia e fragmentação de cromossomos tanto em animais machos como em fêmeas. A maioria das experiências com humanas consiste em relatos de casos não-controlados e com resultados controversos.³⁰ A griseofulvina pode, portanto, produzir desenvolvimento anormal do embrião em animais, embora estudos em humanos não sejam totalmente adequados para concluirmos acerca da segurança da droga.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
2. Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA et al. Rotinas em Obstetrícia. 5 ed. Artmed, 2006.
3. Balanova et al, Vrbovsky et al cited by Schardein JL, Chemically Induced Birth Defects. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2000, p. 972.
4. Corch MF, Hillier SL, Gibbs RS, Eschenbach DA. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1998, 178:374-80.
5. Burns DN, Tuomala R, Chang BH et al. Vaginal colonization or infection with *Candida albicans* in human immunodeficiency virus-infected women during pregnancy and during the postpartum period. Clin Infect Dis, 1997, 24:201-10.
6. Czeizel AE, Täoth M, Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. Epidemiology, 1999, 10:437-40.
7. Czeizel AE, Rockenbauer M. A lower rate of preterm birth after clotrimazole therapy during pregnancy. Paediatr Perinat Epidemiol, 1999, 13:58-64.
8. Coustan DR, Mochizuki TK. Handbook for prescribing medications during pregnancy 3rd ed. 1998 Lippincott-Raven: Philadelphia, NY. P. 122-3
9. Rosa FW et al. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. Obstet Gynecol, 69:751-5, 1987.
10. Czeizel AE, Fladung B, Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 116(2):157-63.
11. Latrille F et al. Imidazole antifungal agents reduce production of 17 beta-estradiol by rat ovaries in vitro. Biochem Pharmacol, 1987, 36:1863-6.
12. Czeizel AE, Kazy Z, Puho E. Population-based case-control teratologic study of topical miconazole. Congenit Anom (Kyoto), 2004, 44(1):41-5.
13. Larson JL, Wallace TL, Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Cossom PA. The reproductive and developmen-

- tal toxicity of the antifungal drug Nyotran (liposomal nystatin) in rats and rabbits. *Toxicol Sci*, 2000, 53:421-9.
14. Czeizel AE, Kazy Z, Puho E. A population-based case-control teratological study of oral nystatin treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis*, 2003, 35:830-5.
 15. Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R, Mareels G, Van Tittelboom T, Verspeelt J, Koren G. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183:617-20.
 16. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998, 105:882- 889.
 17. Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, Murthy AR. Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. *Pediatr Infect Dis*, 1992, J 11:1062-4.
 18. Baker B: Fluconazole's link with anomalies calls for effective birth control. *Ob Gyn News*, 11/15/94, p 11.
 19. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersen HF, Bartley JA. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis*, 1996, 22:336-40.
 20. Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet* 1997; 72: 253-6.
 21. Inman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharm* 1994, 46: 115-8.
 22. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, Serafini MA, Finardi A, Caramelli L, Fusco D. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175:1645-50.
 23. Campomori A, Bonati M. Fluconazole treatment for vulvovaginal candidiasis during pregnancy. *Ann Pharmacother*, 1997, 31:118-119.
 24. Sorensen HT, Nielsen GL, Olesen C et al. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48:234-8.
 25. Jick SS. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy*, 1999, 19:221-2.
 26. Fasano C, O'Keeffe J, Gibbs D. Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections not treatable with conventional agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1994, 13:351-4.
 27. Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. Population-based case-control study of oral ketoconazole treatment for birth outcomes. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2005, 45(1):5-8.
 28. Sarkar MS, Rowland K, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to terbinafine: a prospective comparative study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*, 2003 67:390.
 29. Rosa FW et al. Griseofulvin teratology, including two thoracopagus conjoined twins, 1987, *Lancet* 1:171.
 30. Metneki J, Czeizel A. Griseofulvin teratology, 1987, *Lancet* 1:1042.

ANTIVIRAIS

ALINE KIVES BERGER
LARA MOMBELLI

AGENTES ANTI-HERPES

Aciclovir

É um nucleosídeo sintético, forma ativa do valaciclovir (ver adiante), que age inibindo a produção de ribonucleotídeo e interferindo na divisão celular. Porém, sua ação depende da ativação do complexo, que é mais facilmente realizada em células infectadas pelo vírus do que em células não infectadas, causando mínimo ou nenhum efeito sobre células embrionárias. Em testes *in vitro*, mostrou ser mutagênico apenas em altas concentrações ou após exposição prolongada.¹

Em estudos em animais, não foi evidenciado qualquer efeito teratogênico com doses usuais da droga.¹

Relatos de casos não indicam toxicidade fetal após exposição materna, enquanto estudos prospectivos em gestações humanas com exposição ao aciclovir, particularmente no primeiro trimestre, não evidenciaram uma incidência aumentada de defeitos congênitos, nem foi demonstrado um padrão consistente, dentre as malformações ocorridas, que pudesse ser associado à droga.^{1,2}

Em um estudo, realizado pelo fabricante com o uso de aciclovir durante a gestação, foram acompanhadas 1.246 gestações; 756 haviam sido expostas ao aciclovir no primeiro trimestre de gestação, 197 no segundo e 291 no terceiro trimestre. Entre os nativos com exposição no primeiro trimestre, ocorreram defeitos congênitos em 19 dos 596 nascimentos (3,2%), porcentagem que não difere da população em geral. A taxa de abortamentos espontâneos foi

de 10%, o que é comparável ao esperado para a população neste trimestre de gestação.^{2,3} Em exposições no 2º e no 3º trimestre, as taxas de defeitos congênitos (1,06 e 2,43%, respectivamente) e de abortamento (0,53% no 2º trimestre) não revelaram aumento de incidência, quando comparadas com as da população em geral.⁴

Em estudo observacional, realizado em 2003, em mulheres expostas ao aciclovir durante a gestação, não se observou associação entre o seu uso e o aumento nas taxas de malformações e nascimentos pré-termo. Mas foi observado aumento nas taxas de abortos espontâneos em mulheres expostas ao aciclovir no primeiro mês de gestação.⁵

O tratamento sistêmico em infecções graves (por exemplo, encefalite herpética, pneumonia por varicela) reduz as morbimortalidades materna e fetal, sendo uma indicação bem estabelecida para o seu uso.¹ O tratamento oral de infecções genitais primárias por herpes-vírus com aciclovir também é indicado por prevenir prematuridade e infecção neonatal.¹ Usado para o tratamento de infecções por herpes-vírus em neonatos, o aciclovir não apresenta risco comprovado para essa faixa etária,¹ sendo já descrito, também, uma boa recuperação de recém-nascidos que receberam overdose do medicamento.² Não há estudos a longo prazo em recém-nascidos expostos intraútero.

Os casos de exposição à preparação tópica, devido à sua pouca absorção pela pele, não foram considerados de risco.

Em relação à amamentação, apesar da concentração superior do aciclovir no leite materno aos níveis séricos maternos, não foram evidenciados efeitos adversos nos bebês amamentados por mães em uso desse medicamento. A Academia Americana de Pediatria considera o aciclovir compatível com a amamentação.

Com base nos estudos em animais e na experiência em humanos, doses habituais de aciclovir não estão associadas a aumento no risco de defeitos congênitos²

Valaciclovir

É transformado em aciclovir e L-valina em sua primeira passagem intestinal e também através do metabolismo hepático. A droga é ativa contra os herpes-vírus simples 1 e 2 e contra o vírus da varicela-zoster. É usado no tratamento de herpes-zoster e herpes genital simples recorrente.¹

Segundo o fabricante, seu uso não aumentou a incidência de efeitos adversos nos filhos de gestantes expostas.⁴ Outros estudos não revelaram associação desta exposição com malformações ou outros efeitos sobre a gestação.^{1,6} Dessa forma, o medicamento parece não apresentar risco ao ser usado no período gestacional. O valaciclovir é compatível com a amamentação. O uso pré-concepcional também não parece estar associado a riscos na gestação, pois este fármaco é excretado rapidamente pelo rim.

Fanciclovir

É usado principalmente no tratamento de herpes-zoster e nos episódios recorrentes de herpes genital. Depois de ingerido, o fanciclovir é rapidamente convertido em penciclovir, que é o agente antiviral ativo. Os fabricantes relatam que doses desse agente, em quantidades 10 a 20 vezes maiores que as utilizadas em humanos, quando aplicadas em ratos e em coelhos durante a gestação, não causaram defeitos no desenvolvimento fetal. No entanto, mesmo que o medicamento não cause efeitos embriotóxicos ou mutagênicos, efeitos carcinogênicos foram observados em estudos em animais, além de se elevar o índice de adenocarcinoma mamário em ratas com a administração de 600mg/kg/dia – de 1,5 a 9 vezes a dose recomendada para humanos.¹

Embora não tenham sido localizadas excreções de fanciclovir ou de seus metabólitos no leite materno, provavelmente a droga é nele liberada, e devido a seu poder tumoral observado e potencialidade para outros efeitos tóxicos, o fabricante recomenda que seja evitada a amamentação durante o uso desse agente.^{1,2}

Foscarnet

É um medicamento antiviral com atividade *in vitro* contra todos os tipos de herpes-vírus, inclusive o citomegalovírus (CMV), herpes-vírus simples 1 e 2, herpes-vírus humano 6, vírus Epstein-Barr e varicela-zoster vírus, e que também possui atividade *in vitro* contra o HIV, é usado em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, que estão com retinite por citomegalovírus, ou em pacientes imunocomprometidos com resistência ao aciclovir decorrente de infecções repetidas por herpes simples.¹

A administração de foscarnet a ratos recém-nascidos causou hipoplasia do esmalte dentário. Como o esmalte pode formar-se, em alguns dentes, antes do nascimento, teoricamente, pode ocorrer toxicidade deste fármaco na formação dentária. Estudos realizados pelo fabricante evidenciaram malformações esqueléticas na prole de animais tratados com esse fármaco, mas nenhum outro efeito foi relatado.²

Os poucos relatos do uso do medicamento na gestação humana não demonstraram efeitos adversos.¹ Um relato de caso disponível refere que uma paciente grávida HIV positiva e resistente ao aciclovir foi tratada com foscarnet na 32ª semana de gestação e deu à luz a um bebê saudável.² Devido à ocorrência frequente de toxicidade renal em adultos tratados com foscarnet, é recomendável o monitoramento do volume do fluido amniótico, a fim de se observar possível toxicidade renal no feto.¹ Com base na toxicidade demonstrada em animais e pela limitada experiência em humanos, o foscarnet deve ser evitado na gestação.

Ganciclovir

Ganciclovir é um nucleosídeo sintético que inibe a replicação do herpes-vírus, e é usado no tratamento de retinite por citomegalovírus e na prevenção de doenças relacionadas ao CMV em imunocomprometidos e transplantados. O CMV é a causa mais comum de infecção congênita nos Estados Unidos, infectando 0,2-2,2% dos nascidos vivos. Devido à doença, uma porcentagem pequena desses recém-nascidos exibirá defeitos estruturais, como retardo do crescimento, hepatoesplenomegalia, calcificação cerebral e hidrocefalia, entre outros. Algumas crianças afetadas intraútero pela doença da mãe, posteriormente desenvolverão surdez (CMV é a principal causa de perda auditiva congênita), retardo mental e desenvolvimento motor alterado. A eficácia do ganciclovir em prevenir ou amenizar esses efeitos é desconhecida. Apenas 5 casos de seu uso na gestação são conhecidos, mas nenhum efeito adverso atribuído ao medicamento foi aparente, a não ser em uma criança que apresentou cultura positiva para CMV sem, no entanto, mostrar sinais de infecção. Não há relato ou acompanhamento das crianças expostas ao medicamento a longo prazo.⁷

Segundo o fabricante, doses elevadas de ganciclovir tiveram grande efeito embriotóxico, com reabsorção do embrião em 85% dos animais expostos. Ainda em animais, doses menores produziram efeitos teratogênicos, tais como fenda palatina, defeitos oculares, aplasia renal, hipoplasia testicular, hidrocefalia, e defeitos hepáticos.¹ Outro estudo em animais mostrou ainda retardo do crescimento e alteração da forma do crânio e do cérebro.

Por causa de sua potencial toxicidade no desenvolvimento fetal e por sua conhecida toxicidade em modelos animais, recomenda-se seu uso na gestação apenas em pacientes imunocomprometidas com infecções maiores por CMV, como, por exemplo, retinite. Devido ao risco potencial de toxicidade sérica nos lactentes, mães não devem amamentar quando em uso desse medicamento.

Trifluridine

A trifluridine é usada topicamente como solução oftálmica, e sua absorção sistêmica não é muito significativa. Estudos em animais, com doses elevadas da droga, não evidenciaram maior frequência de malformações, apesar de terem demonstrado um atraso na formação óssea em ratos e coelhos.⁸ Com relação à amamentação, é improvável que a trifluridine seja absorvida pelo corpo da mãe e passe pelo leite materno em quantidades significativas. Além disso, não foram registrados efeitos nocivos desse medicamento em bebês em amamentação. Apesar de não haver relato de estudos epidemiológicos em humanos, é pouco provável que seu uso durante a gestação cause efeitos adversos no feto ou na gestante.²

Idoxuridine

A idoxuridine é também de uso tópico, principalmente oftálmico, mas foi associada à maior frequência de malformações do sistema nervoso central (SNC), palato e esqueleto em animais. No período de embriogênese, mesmo seu uso tópico (oftálmico), com doses semelhantes às terapêuticas em humanos, provocou aumento da frequência de malformações oculares e esqueléticas bem como morte fetal. A administração no final da gestação, em ratas, produziu fetotoxicidade, com displasia cerebelar e cistos renais.¹ Não há estudos epidemiológicos em humanos disponíveis na literatura, mas seu uso deve ser evitado, em função do potencial de riscos. Esse medicamento não é mais comercializado nos Estados Unidos.

Vidarabine

A vidarabine pode ter uso sistêmico (para infecções disseminadas) ou tópico (para infecções oculares). A prole de alguns animais tratados durante a gestação com doses elevadas apresentou mais frequentemente anomalias de SNC e esqueleto; entretanto, essas doses também causaram toxicidade materna. Alguns casos em humanos não evidenciaram efeitos adversos em decorrência de seu uso durante a gestação.¹ Porém, não há estudos epidemiológicos em humanos que afirmem o risco real deste fármaco para a prole de mulheres expostas, sendo aconselhável o uso de fármacos mais estudados e seguros.²

Outros antivirais

Amantadina

É usada na profilaxia e no tratamento de infecções causadas pelo vírus influenza, na esclerose múltipla e em distúrbios como a doença de Parkinson.

Estudos em animais são controversos quanto a efeitos após exposição ao fármaco, tais como morte fetal e malformações. Um estudo observacional relatou defeitos congênitos com maior frequência nos fetos expostos durante o 1º trimestre de gestação.¹ Em um relato de caso, em que gestante infectada por influenza foi tratada com amantadina e ribavirina, observou-se desfecho favorável com nascimento de criança saudável.⁹ Entretanto, não há estudos suficientes para concluir a respeito da segurança do uso da amantadina durante a gestação.²

Rimantadina

Fármaco utilizado na profilaxia de infecções causadas pelo vírus influenza A. Nenhum efeito adverso fetal foi encontrado na prole de animais que receberam a droga,

a não ser uma redução da viabilidade fetal.¹ Não foi encontrado qualquer estudo relatando seu uso em mulheres gestantes. Assim, a segurança de seu uso em gestantes ainda não está estabelecida.

Interferon alfa-2a

O interferon alfa é produzido pelo feto e parece estar envolvido na manutenção da gestação.¹ Os fabricantes indicam que doses muito altas são abortivas em macacos. Nenhum efeito teratogênico foi observado na prole de animais tratados durante a gestação, com doses também elevadas. Não há estudos epidemiológicos em humanos. Entretanto, diversos relatos de casos, nos quais as mães estiveram expostas ao interferon alfa durante o 1º trimestre, ou durante toda a gestação, não evidenciaram efeitos adversos ou malformações que pudessem ser atribuídos ao uso deste fármaco.^{1,2}

Ribavirina

É um análogo de nucleosídeo, administrado por via oral ou inalatória. Estudos *in vitro* evidenciaram possível ação mutagênica e experimentos em animais indicaram esta droga como teratogênica e embrioletal.¹

O fabricante recomenda que seja feito teste de gravidez antes de se iniciar um tratamento com ribavirina em mulheres e que homens, cujas parceiras estejam grávidas ou desejem engravidar, não iniciem tratamento. Estudos em animais são controversos quanto aos riscos de seu uso, mas pelo fato de anomalias de SNC, oculares, craniofaciais e esqueléticas serem descritas em alguns estudos, o fabricante recomenda aguardar 4 semanas após a exposição para engravidar.^{1,2}

Não há estudos epidemiológicos sobre a possível teratogenicidade deste fármaco. Não foi observado efeito adverso nos filhos de 9 mulheres tratadas para sarampo grave durante a 2ª metade da gestação. Relatos de caso de gestantes expostas a ribavirina não evidenciaram efeitos teratogênicos.¹⁰

Apesar de seu risco teratogênico não ter sido demonstrado, estudos em animais e sua ação farmacológica indicam que este risco pode existir.²

Lamivudina

É antagonista da transcriptase reversa.

Um estudo em animais, realizado pelo fabricante, evidenciou que a lamivudina atravessa a placenta, mas não foi identificado qualquer efeito teratogênico após administração de altas doses do fármaco.¹¹ Em um estudo realizado em 2004 com mulheres expostas a antirretrovirais, concluiu-se que não houve aumento na prevalência de defeitos congênitos entre mulheres expostas a lamivudina, nelfinavir, nevirapina, estavudina e zidovudina.¹²

Apesar de pouco provável, o risco de teratogenicidade não pode ser afastado definitivamente em função dos poucos estudos existentes.

Os antirretrovirais serão abordados melhor no Capítulo 27.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Briggs G, Freeman Rk, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Williams & Wilkins: EUA, 2005.
2. Reproductive Toxicology Center. Disponível em: www.reprotox.org
3. Stone KM, Reiff-Eldridge, White AD et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004, April, 201-7.
4. Glaxo Wellcome. Acyclovir Pregnancy Registry and Valacyclovir Pregnancy Registry. Interim Report: 1 June 1984-31 July, 1998.
5. Ratanajamit C, Vinther Skriver M, Jepsen P et al. Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study. *Scand J Infect Dis*, 2003, 35(4):255-9.
6. Kimberlin DF, Weller S, Whitley RJ et al. Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179:846-51.
7. Puliyaanda DP, Silverman NS, Lehman D, et al. Successful use of oral ganciclovir for treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transpl. Infect Dis*, 2005, 7(2):71-4.
8. Itoi M, Gefter JW, Kaneko N, et al. Teratogenicities of ophtalmic drugs. I. Antiviral ophtalmic drugs. *Arch Ophtalmol*, 1975, 93:46-51.
9. Kirshon B, Faro S, Zurawin RK, et al. Favorable outcome after treatment with amantadine and ribavirin in a pregnancy complicated by influenza pneumonia. A case report. *J Reprod, Med*, 1988, 33(4):399-401.
10. Atamar RI, Englund JA, Hammill H. Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 1992, 14:217-226.
11. Bloom SI, Dias KM, Bawdon RE, Gilstrap LC. The maternal-fetal transfer of lamivudine in the ex vivo human placenta. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 176:291-3.
12. Watts DH, Covington DI, Beckerman K, et al. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Gynecol*, 2004, 191(3): 985-92.

ANTITUBERCULOSOS

BRENO CÓRDOVA MATTE
CÉLIA NICKEL

A DIMENSÃO DO PROBLEMA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE

A tuberculose no mundo

A tuberculose provavelmente matou 100 milhões de pessoas nos últimos 100 anos, ainda que um tratamento curativo estivesse disponível a partir da segunda metade do século XX.¹ Atualmente, quase um terço da população do planeta (dois bilhões de pessoas, a imensa maioria em países em desenvolvimento) está infectado por *Mycobacterium tuberculosis* e sob risco de desenvolver a doença ativa. A cada ano, mais de 8 milhões de pessoas desenvolvem tuberculose ativa no mundo e aproximadamente 2 milhões morrem por causa desta doença,² fazendo da tuberculose a segunda causa de morte entre as doenças infecciosas em nível mundial, depois de HIV/AIDS, pandemia intimamente relacionada ao recente aumento global no número de casos de tuberculose. Estima-se que pessoas jovens, recentemente infectadas, tenham um risco de 10% de desenvolver tuberculose ativa durante a vida, sendo metade nos primeiros 2 anos após a infecção.

O Brasil é um dos 15 países que mais contribuem para o total mundial de casos de tuberculose. Cinquenta milhões de pessoas estão infectadas e mais de 100 mil adoecem anualmente.

A TUBERCULOSE E AS MULHERES

A tuberculose é uma doença que atinge jovens e adultos: 70% dos casos ocorrem em pessoas entre 15 e 59 anos. Em mulheres, o pico de incidência da doença é entre 25 e 34 anos de idade,³ faixa etária também atingida por HIV/AIDS, que pode agir como um gatilho para o desenvolvimento de tuberculose ativa em mulheres infectadas por *M. tuberculosis*.⁴ Um milhão de mulheres morrem anualmente no mundo em consequência da tuberculose, 80% das quais em idade reprodutiva, evidenciando a tuberculose como uma complicação frequente e potencialmente grave na gestação em países em que a doença ainda é comum.

A história natural da tuberculose durante a gestação

A história natural da tuberculose durante a gestação na ausência de medicações foi estudada poucos anos antes da implementação do tratamento farmacológico em larga escala. Pequenos estudos na década de 1940 já sugeriam que a gestação não aumentaria o risco de infecção por tuberculose. Na década de 1950, séries de casos maiores apontavam que a gestação não alteraria o curso natural da tuberculose em mulheres. No início da década de 1960, um estudo com mulheres londrinas mostrou que as taxas de tuberculose entre gestantes eram semelhantes às taxas de tuberculose na população em geral.⁵

**A gestação não parece aumentar o risco de infecção
ou de desenvolvimento de formas ativas de tuberculose.**

Mais recentemente, já na era do tratamento farmacológico, outros estudos reforçaram a noção de que a gestação não torna mais desfavorável a história natural da tuberculose e as gestantes podem ser tratadas com sucesso. A exceção seria em gestantes tuberculosas portadoras de HIV, situação em que a discussão permanece aberta: nos casos de coinfeção por tuberculose e HIV, há alguns estudos apontando a gestação como fator de risco para o desenvolvimento de tuberculose ativa, enquanto outros não reproduzem este achado.

As dificuldades do diagnóstico da tuberculose na gestação

As formas de transmissão e a apresentação clínica da tuberculose em gestantes são similares às da população em geral. Em um estudo, avaliando 27 gestantes tuberculosas com diagnóstico confirmado por cultura, os sintomas mais frequentes foram tosse

(74%), perda de peso (41%), febre, mal-estar ou fadiga (30%) e hemoptise (19%); 20% eram assintomáticas.⁶ Há alguns estudos sugerindo que a tuberculose extrapulmonar seja mais frequente em gestantes que na população em geral, mas a literatura é controversa neste ponto.

O diagnóstico de tuberculose na gestação é desafiador e requer um alto índice de suspeição: os sintomas iniciais da tuberculose em gestantes podem ser mais inespecíficos que na população em geral e serem confundidos com as mudanças fisiológicas e o desconforto decorrentes da gestação. Há também estudos sugerindo que gestantes apresentam maior risco de desenvolver tuberculose assintomática ou com sintomas tardios. Além disso, a tendência de médicos e gestantes a adiarem a realização de radiografias na gestação pode contribuir para atrasos no diagnóstico.⁷ Duas séries britânicas recentes de casos de tuberculose na gestação avaliaram, ao todo, 45 pacientes. A apresentação clínica inespecífica ou tardia e a alta proporção de tuberculose extrapulmonar (mais de 50% em ambas as séries) foram apontadas como os principais obstáculos ao diagnóstico. Houve um intervalo de 7 semanas na série menor⁸ e de 32 dias na série maior⁹ entre o início dos sintomas e o diagnóstico.

As gestantes que iniciam o acompanhamento pré-natal devem ser interrogadas sobre antecedentes de tuberculose, tanto pessoais como de contatos próximos. As pacientes que têm casos de tuberculose ativa na família são o grupo em maior risco de contrair tuberculose ou desenvolver a doença ativa. A suspeita clínica de infecção recente, a presença de história sugestiva de tuberculose ou de sintomas respiratórios, ou sintomas gerais de infecção há mais de 2 a 3 semanas, justificam a realização de exame de escarro com baciloscopia direta para bacilo BAAR. Nestes casos, deve também ser realizado raio X de tórax com o abdome protegido, independentemente da idade gestacional.¹⁰

Toda gestante que permanece com sintomas respiratórios ou sintomas gerais de infecção por 2 a 3 semanas deve ser investigada para tuberculose.

No Brasil, há alta prevalência de infecção por tuberculose. Por esta razão, não há recomendação de tratamento de tuberculose latente (infecção sem doença ativa) para a população em geral. Num contexto como este, a reação Mantoux (teste cutâneo tuberculínico, cuja principal aplicação é o diagnóstico de tuberculose latente), com sensibilidade de 70-80% para doença ativa, mas que não é específica o suficiente para discriminar a simples infecção por tuberculose da tuberculose ativa, tem valor limitado no manejo de gestantes com suspeita de doença ativa.

Desfechos materno-fetais em gestações complicadas por tuberculose

Evidências recentes sugerem que talvez o atraso do diagnóstico e do início do tratamento adequado seja o fator de maior impacto sobre a ocorrência de desfe-

chos materno-fetais adversos em gestantes tuberculosas. Os desfechos materno-fetais variam também, conforme o sítio afetado pela tuberculose. Parece não haver aumento de risco de desfechos adversos com tuberculose restrita aos linfonodos, mas em outros sítios extrapulmonares pode ser maior o risco de hospitalização antenatal, baixo peso ao nascer e baixos escores Apgar.¹¹ A tuberculose pulmonar, por sua vez, é o tipo mais comum na gestação, podendo também associar-se a desfechos adversos.

Tuberculose pulmonar pode ser fator de risco para vários desfechos materno-fetais adversos, incluindo mortalidade não obstétrica, abortamento e mortalidade perinatal. Diagnóstico precoce e tratamento adequado minimizam os potenciais efeitos negativos da tuberculose sobre a gestação.

Um estudo mexicano¹² comparou 35 gestantes tuberculosas (metade das quais com doença extrapulmonar) com 105 gestantes sem tuberculose. Após o controle de algumas variáveis passíveis de confusão, demonstrou que a tuberculose gestacional aumentou o risco de prematuridade (RR 2,1 – IC 95% 1-4,3), morte perinatal (RR 3,1 – IC 95% 1,6-6) e baixo peso ao nascer (RR 2,2 – IC 95% 1,1-4,9). Maiores frequências de aborto, toxemia, pré-eclâmpsia, complicações durante o parto e hemorragia pós-parto, em gestantes tuberculosas, foram relatadas em outros estudos.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, a tuberculose é uma importante (em alguns locais, a maior) causa de mortalidade durante a gestação e o período pós-parto. Na África subsaariana, ela é uma causa importante de mortalidade não obstétrica, correspondendo a 25% desta em alguns países, principalmente em casos de coinfeção por HIV. Na ausência de tratamento, a mortalidade de gestantes tuberculosas parece estar entre 20 e 40%. Ainda hoje, em alguns países em desenvolvimento, as taxas de mortalidade por tuberculose na gestação são muito mais altas que as taxas de mortalidade materna por causas obstétricas. Felizmente, o tratamento precoce e adequado parece minimizar os efeitos negativos da tuberculose sobre os desfechos materno-fetais. Não há expectativa de que a gestação altere a resposta da mulher ao tratamento. Com tratamento adequado para tuberculose ativa, espera-se que as gestantes tuberculosas tenham um prognóstico semelhante ao da população em geral em relação a desfechos da gestação e da doença.¹⁰ Em geral, a tuberculose pulmonar materna não é um obstáculo ao parto vaginal; recomenda-se que a cesariana seja indicada para essas pacientes apenas por motivos obstétricos.¹³

Tuberculose congênita

Tuberculose congênita é uma condição rara. Se não tratada, associa-se à alta letalidade.

A Tabela 1 apresenta os sinais e sintomas da tuberculose congênita.

A tuberculose congênita (associada geralmente a tuberculose miliar ou endometrite tuberculosa materna) é muito rara, principalmente se a mãe estiver recebendo tratamento adequado; não há mais de 300 casos relatados na literatura internacional.¹⁵ A distinção entre tuberculose congênita e tuberculose adquirida no período neonatal (mais frequente) não é fundamental, pois a apresentação, o tratamento e o prognóstico são semelhantes nessas duas entidades clínicas. A infecção do feto pode se dar em diversos momentos: dentro do útero, por disseminação hematogênica pela veia umbilical ou por aspiração ou ingestão de líquido amniótico contaminado; durante o parto, pelo contato com secreções ou lesões maternas infectadas; após o parto, através de leite materno infectado, inalação ou ingestão de partículas respiratórias infectantes geradas por adultos com doença pulmonar. A apresentação inespecífica, que mimetiza infecções neonatais comuns, dificulta o diagnóstico. Embora a evolução seja agressiva, o teste de Mantoux é universalmente negativo durante os primeiros meses de vida, mesmo em neonatos gravemente acometidos. Os casos não tratados geralmente evoluem para doença disseminada (muitas vezes com padrão miliar) e morte.

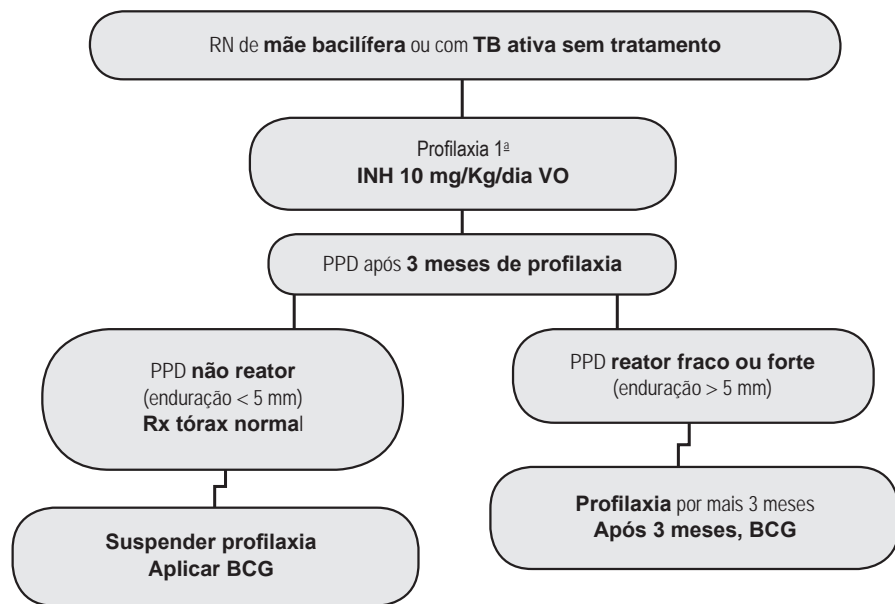
O manejo de recém-nascidos com alto risco de infecção por tuberculose (nascidos de mãe com tuberculose ativa não tratada) é descrito na Figura 1. Nessas situações, a vacinação com BCG, normalmente realizada logo após o nascimento, deve ser postergada até o final da quimioprofilaxia primária com isoniazida, a qual evita a separação de mãe e bebê, permitindo a amamentação. A doença ativa em recém-nascidos é clara indicação de tratamento padronizado com três drogas (RHZ) e duração de 6 meses.

Doença ativa: suspender a profilaxia e iniciar o tratamento com rifampicina (10mg/kg/dia), isoniazida (10mg/kg/dia) e pirazinamida (35 mg/kg/dia) VO.

Tabela 1 – Sinais e sintomas mais frequentes da tuberculose congênita.

Sinal ou Sintoma	Frequência (%)
Hepatosplenomegalia	76
Dificuldade respiratória	72
Febre	48
Linfadenopatia	38
Distensão abdominal	24
Letargia ou irritabilidade	21
Outros	<20

Adaptado de Cantwell MF, Shehab AM, Costello AM, 1994.



Fonte: Fundação Nacional de Saúde, 2002.

Figura 1: Manejo dos recém-nascidos de mães bacilíferas ou com tuberculose ativa não tratada, segundo publicação da Fundação Nacional de Saúde¹⁶

Esquemas padronizados de tratamento para tuberculose no Brasil

A tuberculose tem tratamento padronizado no Brasil desde a década de 1960. O esquema de tratamento foi reformulado para evitar a resistência bacilar, sendo as principais modificações a introdução do etambutol nos esquemas de primeira linha e a exclusão dos esquemas anteriormente denominados IR e E-III.¹⁷ Assim, os casos virgens de tratamento (VT) são tratados com um dos esquemas de primeira linha. O EB (esquema básico) tem duração de 6 meses (2RHZE + 4RH), e o EM, restrito a casos de meningoencefalite tuberculosa, tem duração de 9 meses (2RHZE + 7RH + corticoterapia sistêmica no início do tratamento).

A tuberculose ativa não tratada representa um risco muito maior para a gestante e para o feto do que o tratamento efetivo com antituberculosos de primeira linha (RHZE).¹⁸ Deve-se iniciar o tratamento adequado logo após o diagnóstico de tuberculose ativa, independentemente do período gestacional.

A SEGURANÇA DOS ANTITUBERCULOSOS DURANTE A GESTAÇÃO

Medicamentos integrantes de esquemas de primeira linha

A literatura é pobre em estudos comparativos avaliando a segurança de antituberculosos na gestação. Um estudo húngaro de base populacional avaliou 22.865 casos de malformações congênitas e 38.151 controles entre 1980 e 1996. Não houve diferença entre casos e controles em relação à chance de exposição a antituberculosos na gestação, embora o número de gestações expostas a drogas antituberculosas tenha sido pequeno em ambos os grupos (11 entre os casos e 29 entre os controles) e não tenha sido informado o poder estatístico do estudo.¹⁹

Rifampicina (R)

Evidências em animais

Altas doses orais durante a gestação foram associadas à indução de fenda palatina em camundongos e de espinha bífida em ratos e camundongos, mas em outros relatos a exposição gestacional à rifampicina não produziu efeitos teratogênicos em ratos ou coelhos.²⁰

Evidências em humanos

A rifampicina cruza a placenta humana, mas é segura na gestação. Uma série de casos descreve 300 gestações expostas à rifampicina, relatando 1 caso de anencefalia, 2 casos de hidrocefalia, 2 casos de anomalias genitourinárias, 1 caso de quadril deslocado e 1 caso de malformações esqueléticas, com uma incidência total de malformações de 4%, não maior que a taxa esperada na população em geral. Em outra série com 442 gestantes expostas à rifampicina, 109 das quais em primeiro trimestre, tampouco foi encontrada incidência de malformações maior que a esperada na população em geral.

A rifampicina induz o sistema microsomal p450 hepático. A exposição pré-natal a este antituberculoso pode aumentar o risco de doença hemorrágica do recém-nascido, complicação que pode ser evitada com a administração profilática de vitamina K1 (1 mg IM). Além disso, a rifampicina pode também reduzir a eficácia de contraceptivos orais e causar tingimento de laranja dos fluidos corporais (saliva, suor, lágrima, urina); roupas e lentes de contato gelatinosas podem ficar manchadas. As recomendações da *American Thoracic Society* (ATS) e do *Centers for Disease Control* (CDC)²¹ e da Organização Mundial da Saúde (OMS)²³ listam rifampicina como uma das drogas de escolha para o tratamento de tuberculose durante a gestação.

Rifampicina é segura durante a gestação. Após o uso perinatal, pode ser necessária a profilaxia neonatal com vitamina K1 (1 mg IM) para evitar sangramento no recém-nascido.

Rifampicina reduz a eficácia dos anticoncepcionais orais.

Isoniazida (H)

Evidências em animais

Isoniazida administrada a camundongos, em doses de até 150 mg/kg/dia, produziu discreto aumento na incidência de fetos mortos ou reabsorvidos. Em embriões de galinha, após tratamento com dose única de isoniazida em diferentes dias de incubação, diversas anomalias foram produzidas, incluindo edema de sistema nervoso central (SNC), desmielinização e degeneração, além de fragilidade de tecidos conjuntivos, resultando em malformações esqueléticas. A suplementação com vitamina B₆ reverteu esses efeitos nos embriões de galinha *in vivo*. Este achado levou os investigadores a propor um mecanismo para a ação da isoniazida, que inibiria a lisina oxidase, a enzima necessária para a ligação cruzada de colágeno e elastina, pela redução da quantidade disponível de vitamina B₆, um cofator necessário à atividade da enzima.²⁰

Evidências em humanos

Em vista de sua alta lipossolubilidade e baixo peso molecular, a isoniazida é rapidamente transportada através da placenta. Ainda assim, é uma das drogas de escolha para o tratamento de tuberculose na gestação.

Relatos de casos e um estudo de casos e controles referiram o uso de isoniazida durante a gestação sem efeitos adversos sobre o desenvolvimento; entretanto, alguns estudos prospectivos e retrospectivos encontraram taxas aumentadas de várias anomalias congênitas (anencefalia, anefrogênese, defeitos cardíacos) nos filhos de tuberculosas tratadas com isoniazida e outros antituberculosos, durante a gestação. Tais estudos não conseguiram definir, todavia, se as anormalidades observadas foram causadas por isoniazida, hipovitaminose B₆ associada à isoniazida, outros antituberculosos ou pela própria tuberculose materna, de forma que é impossível estabelecer relações de causa e efeito.

Pesquisadores franceses relataram um grupo de 5 nascimentos, envolvendo exposição fetal à isoniazida durante ou após o primeiro trimestre gestacional, em que 4 das 5 crianças tinham retardo psicomotor grave e 1 tinha hemiplegia cerebral. Os autores discutiram a aparente raridade de relatos semelhantes e recomendaram a administração profilática de vitamina B₆ a gestantes usando isoniazida, porque os efeitos referidos podem ter relação com a hipovitaminose B₆ induzida por este antituberculoso. A isoniazida é considerada uma das drogas de escolha para o tratamento de tuberculose durante a gestação pela ATS, CDC²¹ e OMS.²³

O uso de isoniazida, uma das drogas de escolha para tratar tuberculose durante a gestação, está plenamente justificado. É necessária a profilaxia com vitamina B₆ (piridoxina) na dose de 25 mg/dia.

Isoniazida é a droga de escolha para o tratamento de tuberculose latente (infecção sem doença ativa). No Brasil, a quimioprofilaxia secundária com isoniazida 300 mg/dia VO é restrita a populações de alto risco para tuberculose. A indicação de quimioprofilaxia para tuberculose, durante a gestação, é controversa na literatura. Em geral, apenas as gestantes que tenham coinfeção por HIV e positividade no teste PPD (reator fraco ou reator forte) devem iniciar a profilaxia durante a gestação. As demais candidatas em potencial à quimioprofilaxia (gestantes sem HIV que sejam reatoras fortes e tenham fatores de risco associados, como alcoolismo, neoplasia, uso de imunossuppressores, virada tuberculínica recente ou contato próximo com bacilíferos) devem adiar o início da profilaxia até o término da gestação. Para todas as gestantes, a decisão de indicar quimioprofilaxia secundária deve ser tomada caso a caso, avaliando-se riscos e benefícios.

O tratamento de tuberculose latente com isoniazida 300 mg/dia VO durante a gestação está indicado apenas para pacientes que sejam reatoras no teste PPD e tenham coinfeção por HIV. Em outras situações, a profilaxia deve ser adiada para o período pós-parto.¹⁰

Pirazinamida (Z)

Evidências em animais

Em camundongos, doses até 20 vezes maiores que a dose humana de pirazinamida mostraram-se fracamente genotóxicas, enquanto doses orais 12 vezes maiores que as doses terapêuticas humanas não tiveram efeitos adversos no desenvolvimento fetal ou na produção de esperma. Entretanto, em outro estudo, doses altas produziram fetotoxicidade, indicada pela redução no peso e nos índices de sobrevivência fetal. Estudos de doses altas, em ratos, também produziram indicadores semelhantes de fetotoxicidade, mas não aumentaram a incidência de anomalias congênitas.²⁰

Evidências em humanos

Para que o tratamento da tuberculose seja completado em 6 meses, o esquema medicamentoso deve conter pirazinamida. As evidências da segurança do agente em gestações humanas são escassas; ainda assim, a OMS²³ e as recomendações brasileiras¹⁷ sugerem que gestantes sejam tratadas preferencialmente com RHZ, e a experiência de uso de pirazinamida na gestação tem sido tranquilizadora. Em dados de relatos de casos, não foram observadas anomalias congênitas em 2 crianças, cujas

mães foram tratadas com pirazinamida e outros antituberculosos a partir do segundo trimestre de gestação.

O uso de pirazinamida para tratar gestantes tuberculosas claramente oferece menos riscos do que a doença ativa parcialmente tratada, ainda que haja poucos estudos atestando a segurança desse medicamento em gestações humanas.

R, H e Z podem causar alteração da função hepática e hepatite medicamentosa; o risco aumenta com a idade, em mulheres e durante o período periparto.

Normalmente, as alterações são assintomáticas e autolimitadas. A interrupção do tratamento com RHZ está indicada em pacientes assintomáticas com enzimas hepáticas cinco vezes maiores que o normal e em pacientes sintomáticas com valores três vezes maiores que o normal.²¹ Todas as pacientes devem realizar teste de função hepática antes do início do tratamento. O CDC e a ATS recomendam monitoramento regular da função hepática somente em pacientes com história de doença hepática, fatores de risco para hepatite ou função hepática alterada pré-tratamento.²¹ Para gestantes com função hepática normal pré-tratamento e sem fatores de risco identificáveis, o controle pode ser feito com perguntas regulares sobre a presença de sintomas, ainda que alguns autores sugiram que a dosagem regular de enzimas hepáticas deva ser considerada.²²

Etambutol (E)

Evidências em animais

Não foi teratogênico quando testado em camundongos.²⁰

Evidências em humanos

Relatos de um pequeno número de gestações humanas expostas a etambutol não mostraram associação com qualquer síndrome de anomalias.

Taxa de malformações congênitas de 2,2% (semelhante à da população em geral) foi encontrada em 638 crianças, cujas mães foram expostas ao etambutol na gestação. Há um relato de caso de uma mulher indiana que foi tratada durante o primeiro trimestre com etambutol, rifampicina e isoniazida e teve um bebê com microftalmia e outras anormalidade em um dos olhos, além de ausência do outro olho. Este relato de caso isolado não pode ser usado para julgar os possíveis efeitos do etambutol sobre o desenvolvimento embriofetal.

Etambutol parece ser seguro durante a gestação. Neurite óptica, complicação que pode estar associada ao etambutol em adultos, nunca foi relatada na descendência.

A possibilidade de neurite óptica (complicação que pode estar associada ao etambutol em adultos) em neonatos expostos intraútero é uma preocupação importante. Entretanto, esta complicação nunca foi relatada. Ainda que alguns autores argumentem que a falta de relatos possa ser explicada pela dificuldade de detecção de neurite óptica em recém-nascidos, outros autores afirmam que o etambutol é seguro e deve ser incluído como um dos agentes de escolha no tratamento inicial de tuberculose durante a gestação.

Antes de iniciar o tratamento, a paciente deve ser submetida a teste de triagem para problemas de acuidade visual (teste de Snellen) e de discriminação de cores (teste de Ishihara). A cada consulta, a paciente deve ser inquirida sobre sintomas visuais, como diminuição da acuidade ou visão borrada. O monitoramento com testes visuais mensais seriados é necessário, em caso de uso de etambutol há mais de 2 meses (pacientes em tratamento com o EI-R, por exemplo) ou quando a paciente tem insuficiência renal. Se surgirem sintomas visuais, o tratamento deve ser descontinuado de imediato e de forma permanente.²¹

O uso de etambutol requer a realização de testes de visão (teste de Snellen e teste de Ishihara) pré-tratamento. A cada consulta, deve ser pesquisado o surgimento de sintomas como visão borrada e escotomas. A testagem regular da acuidade visual e da discriminação de cores é necessária, quando o etambutol estiver sendo utilizado há mais de 2 meses, como no Esquema I reforçado (EI-R). O surgimento de sintomas visuais exige a interrupção do tratamento.

MEDICAMENTOS INTEGRANTES DO ESQUEMA DE SEGUNDA LINHA

Estreptomicina (S)

Evidências em animais

Estudos de teratogênese em camundongos, ratos, coelhos e porcos-da-índia não acusaram efeitos adversos da administração da estreptomicina durante a gestação, com a possível exceção de ototoxicidade. Danos ao aparelho auditivo e/ou vestibular associados à administração de aminoglicosídeos, em adultos, levaram à preocupação de que possa haver ototoxicidade fetal. Alguns estudos experimentais em animais não mostraram ototoxicidade nem anormalidades estruturais ou funcionais em órgãos do ouvido.²⁰

Evidências em humanos

Há relatos de caso isolados de crianças surdas, filhas de mulheres que receberam estreptomicina durante a gestação. Além disso, um estudo de 13 crianças aparente-

mente normais expostas *in utero* à estreptomicina mostrou audiogramas anormais em 4 delas. Um estudo maior, envolvendo 33 crianças, evidenciou perdas auditivas pequenas detectadas em testes audiométricos em apenas 2 delas. Existe, assim, a possibilidade de que o uso gestacional de estreptomicina esteja associado à ototoxicidade na descendência, mas aparentemente esse efeito é infrequente. Com relação a outros efeitos sobre o desenvolvimento, estudos de crianças expostas *in utero* a tratamento antituberculoso (incluindo estreptomicina) não demonstraram um aumento na incidência de anomalias congênitas, quando comparadas com crianças filhas de mulheres saudáveis.

Está contraindicado o uso gestacional de estreptomicina,²¹ assim como de outros aminoglicosídeos, pois há risco de ototoxicidade na descendência, principalmente entre a sétima e a vigésima semana da gestação. Caso seja absolutamente imprescindível, fazer uso intermitente três vezes por semana, a partir do terceiro dia de uso diário.¹⁰

Etionamida (Et)

Evidências em animais

A etionamida não foi mutagênica em experimentos com bactérias. Um estudo *in vitro* com embriões de *Drosophila* demonstrou efeitos teratogênicos da etionamida. Em altas doses (200 mg/kg/dia), ela induziu um pequeno aumento na incidência de defeitos congênitos (como onfalocele, exencefalia e fenda palatina) em ratos, mas não em camundongos ou coelhos.²⁰

Evidências em humanos:

Estudos controlados em humanos não foram realizados; entretanto, um estudo compilou relatos de exposição à etionamida em mais de 1.100 gestações humanas. Uma observação notável em um desses relatos foi a incidência de defeitos de sistema nervoso central em 4 de 5 gestações em que o agente foi usado no primeiro trimestre. Contudo, uma coleção de relatos de casos não é um indicador confiável de relação causal entre exposição e desfecho. Desfechos gestacionais normais, após o tratamento materno com etionamida, foram relatados em um grupo de 70 relatos de casos agrupados em outros artigos.

Os estudos disponíveis e a experiência clínica não são suficientes para embasar conclusões a respeito da segurança da etionamida na gestação. O CDC e a ATS recomendam que não seja usada na gestação.²¹

Medicamentos do esquema de tratamento de tuberculose multirresistente

Amicacina (AM)

Evidências em animais

O fabricante relata que estudos pré-clínicos em animais não evidenciaram dano fetal com amicacina. Estudos reprodutivos em ratos não evidenciaram efeitos negativos sobre fertilidade ou desfechos gestacionais com doses de até 200 mg/kg/dia. Com a dose mais alta, houve evidência de dano renal na prole, mas não houve aumento na incidência de anomalias congênitas. Outros estudos de teratogênese não encontraram aumento nas anomalias congênitas em camundongos, ratos e coelhos, exceto por um aumento nas anormalidades esqueléticas na prole de ratos.

Quando a ototoxicidade de alguns aminoglicosídeos foi avaliada *in vitro* em células cocleares de camundongos recém-nascidos, amicacina foi menos tóxica que neomicina, gentamicina e diidroestreptomicina. Em porcos-da-índia, a administração de 100 mg/kg/dia por 56 dias, a partir do sétimo dia de gestação, produziu mudanças histológicas na pele de alguns filhotes, mas não alterou a sensibilidade auditiva aparente. Doses de 200 mg/kg/dia tampouco alteraram a sensibilidade auditiva aparente. A dose máxima em humanos é de 15mg/kg/dia.

Nefrotoxicidade é outro efeito adverso de aminoglicosídeos. A amicacina, em ratas prenhes, pode produzir evidências histológicas de toxicidade renal, mas a nefrotoxicidade deste agente é menor que a de gentamicina e netilmicina, com as quais foi comparada.²⁰

Evidências em humanos

A amicacina cruza a placenta em humanos, ainda que o pico de concentração sérica fetal seja de apenas um sexto a metade do pico de concentração sérica materna.

A droga é concentrada no rim fetal; as concentrações urinárias fetais seguem a concentração sérica materna.

O uso gestacional de amicacina, assim como de outros aminoglicosídeos, inspira muita cautela em razão dos potenciais efeitos ototóxicos e nefrotóxicos sobre o feto. O CDC e a ATS contraindicam o uso gestacional de amicacina.²¹

Ofloxacino (OFLX)

Evidências em animais

Embora tenha se mostrado genotóxico em estudos com bactérias, sua testagem em organismos mais complexos, incluindo mamíferos, não mostrou efeitos adversos sobre o material genético.

Em estudos reprodutivos com ratos e coelhos, ofloxacino não causou aumento nos defeitos congênitos de ambas as espécies. A dose mais alta (1.600 mg/kg em ratos e 160 mg/kg em coelhos) produziu toxicidade materna e fetal nas duas espécies. A fertilidade em ratos não foi afetada por doses de até 360 mg/kg, tanto em machos como em fêmeas.²⁰

Evidências em humanos

Ofloxacino cruza a placenta, assim como outras quinolonas. Em um relato de caso, uma mulher de 36 anos de idade foi tratada com ofloxacino 400 mg/dia por 6 dias durante a 19ª semana gestacional. A gestação prosseguiu sem intercorrências até o termo. Em duas populações de mulheres que receberam ofloxacino ou outra quinolona, e foram monitoradas prospectivamente, não houve aumento no risco de aborto espontâneo, prematuridade ou retardo do crescimento.

Ofloxacino e outras quinolonas são tóxicos para a cartilagem em desenvolvimento em animais, mas efeitos similares não foram observados no pequeno número de crianças expostas a esses antibióticos. Apesar desses dados tranquilizadores, ofloxacino e outras quinolonas não são recomendados para uso durante a gestação, a menos que outros antibióticos com perfil de segurança mais bem conhecido não possam ser usados.

Ofloxacino e outras quinolonas são comumente contraindicados durante toda a gestação²¹ pelo temor de toxicidade cartilaginosa sobre o feto, ainda que esse efeito não tenha sido relatado em humanos.

Clofazimina (CLF)

Evidências em animais

Clofazimina não se mostrou teratogênica em ratos e camundongos em doses de 50 mg/kg/dia, nem em coelhos em doses de 15 mg/kg/dia.²⁰

Evidências em humanos

A droga cruza a placenta e pode produzir pigmentação cutânea no feto, da mesma forma que ocorre em adultos. Há um relato de duas pacientes tratadas ao longo da gestação com clofazimina, cujo desfecho foi normal e um relato de 13 gestações resultando em 3 mortes neonatais, uma delas com três horas de vida por razões desconhecidas, uma outra atribuída à prematuridade e a terceira aparentemente por gastroenterite. Cinco outros casos de tratamento com clofazimina durante a gestação foram apresentados. Apesar dos níveis de estrogênio urinário estarem diminuídos em duas dessas gestações, aparentemente todas as crianças eram normais.

**Com base na limitada experiência em gestações humanas,
não se sugere que a clofazimina aumente o risco de malformações congênitas.
Pode ocorrer pigmentação cutânea.**

Terizidona (TRZ)

Praticamente não há estudos na literatura científica documentando o uso gestacional de terizidona. Dessa forma, não é possível avaliar sua segurança para a gestante e para o feto.

A tuberculose multirresistente está associada a pior prognóstico, menor chance de cura e necessidade de uso de drogas mais tóxicas. Não há esquemas de tratamento padronizado com eficácia e segurança bem documentados na gestação. Algumas fontes relatam séries de casos de sucesso terapêutico sem efeitos negativos sobre o feto,^{24,25} outras (centradas na falta de dados sobre a segurança do uso gestacional, e não na presença de evidências de teratogenicidade dos agentes contra MDR-TB), ressaltam que esta é uma situação em que a indicação de aborto terapêutico deveria ser discutida caso a caso.¹⁰

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS et al. Tuberculosis. *Lancet*, 2003, 362:887- 899.
2. Myers JP. New recommendations for the treatment of tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, 18:133-140.
3. Laibl VR, Sheffield JS. Tuberculosis in pregnancy. *Clin in Perinatol*, 2005, 32:739-747.
4. Thillagavathie P. Current issues in maternal and perinatal tuberculosis: impact of the HIV-1 epidemic. *Semin in Neonatol*, 2000, 5:189-196.
5. Pridie RB, Stradling P. Management of pulmonary tuberculosis during pregnancy. *Br Med J*, 1961, 2:78-79
6. Good JT, Iseman MD, Davidson PT et al. Tuberculosis in association with pregnancy. *Am J Obst Gynecol*, 1981, 140:492-498.
7. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*, 2001; 56:494-499.
8. Llewelyn M, Cropley I, Wilkinson RJ et al. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. *Thorax*, 2000, 55:129-132.
9. Kothari A, Mahadevan N, Girling J. Tuberculosis and pregnancy – results of a study in a high prevalence area in London. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006, 126:48-55.
10. Barreto SSM, Henn LA. Doenças pulmonares na gestação. Freitas F, Martins- Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA. Rotinas em obstetrícia. 5 ed. Artmed: Porto Alegre, 2006.
11. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Saha SC et al. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Eng J Med*, 1999, 341:645-649.
12. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Ach Med Res*, 2001, 32:66-69.
13. Tripathy SN. Tuberculosis and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003, 80: 247-253.

14. Cantwell MF, Shehab AM, Costello AM et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Eng J Med*, 1994, 330:1051-1054.
15. Smith KC. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. *Curr Opin Infect Dis*, 2002, 15:269-274.
16. Fundação Nacional de Saúde, Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tiseologia. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5 ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002.
17. Ministério da Saúde. Norma técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes – versão 2. Disponível no sítio http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf
18. UpToDate. Disponível no sítio www.uptodate.com
19. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J et al. A population-based case-control study of the safety of oral anti-tuberculosis drug treatment during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5:564-568.
20. Reproductive Toxicology Center – REPROTOX. Disponível no sítio www.reprotox.org
21. American Thoracic Society, CDC, Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 167:603-662.
22. Efferen LS. Tuberculosis and pregnancy. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2007, 13:205-211.
23. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guideline for national programmes. 3rd ed. Geneva, 2003.
24. Shin S, Guerra D, Rich M et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Inf Dis*, 2003, 36:996-1003.
25. Drobac PC, Del Castillo H, Sweetland A et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Inf Dis*, 2005, 40:1689-1692.

ANTI-HELMÍNTICOS

BETINA STIFELMAN KATZ
FABIANA COSTA MENEZES
MÁRCIO SCHNEIDER MEDEIROS
FERNANDA SALES LUIZ VIANNA

EFEITOS DO PARASITA EM GESTANTES

As infecções por parasitas variam desde doenças assintomáticas, sem causar nenhum dano ao hospedeiro, até doenças graves, podendo, em alguns casos, levar à morte. Em se tratando de gestantes, os cuidados devem ser ainda maiores, uma vez que as parasitoses oferecem riscos à gravidez.

As consequências diretas que uma parasitose produz no adulto são bem estabelecidas, sendo as mais comuns: fibrose de órgãos, como fígado e pulmão, obstrução de vias urinárias, proteinúria, hematúria, obstrução do trato biliar e anemia ferropriva ou de doença crônica. Em crianças, pode ainda impedir o crescimento normal e causar diminuição da capacidade cognitiva, além de anemia importante.¹

Outro estudo feito em Gana, mostrou que a parasitose aumenta o risco de prematuridade e baixo peso, além de pré-eclâmpsia e morte fetal.^{1,2}

Praziquantel

É o anti-helmíntico de escolha para o tratamento de infecção por esquistossoma, podendo também ser usado para cisticercose.¹⁻³

Estudos em animais, com doses acima das usadas em humanos, não mostraram efeitos adversos agudos ou crônicos. Estudos sobre possíveis mutagenicidade e carcinogenicidade também foram negativos.

Quanto ao tratamento específico de gestantes, estudo em animais não mostrou nenhum efeito negativo na fertilidade masculina ou feminina, no zigoto, no transporte, na implantação, no desenvolvimento, no parto e no recém-nascido.¹

Poucos estudos, utilizando doses muito acima das usadas em humanos, encontraram alterações cromossômicas após o uso de praziquantel. Esses resultados, no entanto, são controversos e inconclusivos.¹

Por ser um medicamento de baixo custo e acessível, há inúmeros casos de mulheres que usaram o praziquantel antes de saberem que estavam grávidas, sendo expostas, portanto, no primeiro trimestre. Por essa razão, existem muitos casos que serviram de base para pesquisas e estudos, produzindo um número confiável de resultados a serem analisados. Numa revisão desses casos, não se observou aumento de malformações em recém-nascidos ou em relação a outros desfechos relacionados ao feto ou à mãe. Pode-se concluir, portanto, que o praziquantel é seguro para uso em gestantes com parasitose, principalmente se esta for causada por cisticercose ou esquistossoma.¹⁻³

Albendazol

Droga derivada do benzimidazol e altamente efetiva como anti-helmíntico de amplo espectro. Já foi muito estudada em animais, com desfechos desfavoráveis, no entanto, não existem estudos suficientes em humanos para afirmar a segurança de seu uso durante a gestação.⁴

Quando administrada em vacas, durante a gestação, com doses de 10 e 15 mg/kg, não se observaram alterações relativas ao desenvolvimento do embrião e do feto mesmo durante o início da gravidez. Além disso, o albendazol foi testado para mutações em espermatozoides e os resultados foram negativos.

O albendazol e seus metabólitos chegam ao feto em doses muito menores do que as testadas em animais, o que poderia ser uma possível explicação para a teratogenicidade encontrada nesses. Com base em dados históricos e alguns estudos realizados em Sri Lanka e outros poucos estudos existentes, não foi encontrado um padrão de malformações nas crianças de mães expostas ou um aumento em sua incidência.⁴⁻⁶

Mebendazol

Usado principalmente para tratar infecções por *Enterobius*, já foram realizados diversos estudos em animais que demonstraram efeitos adversos relacionados à

droga. Em ratos, o mebendazol provocou efeitos teratogênicos e embriotóxicos com dose única de 10 mg/kg, enquanto, com doses maiores, causou alterações em todos os fetos expostos à droga.⁷

Um estudo retrospectivo, realizado em Sri Lanka, avaliou gestantes expostas ao mebendazol em comparação a uma população-controle. Não houve aumento significativo de malformações no grupo exposto no primeiro trimestre ao mebendazol, embora a incidência tenha sido um pouco mais alta.⁸ Um estudo de caso-controle, realizado na Hungria, investigou 22.843 mulheres que tiveram filhos com alguma anormalidade congênita, e comparou-as com o grupo-controle; não houve maior prevalência de exposição ao mebendazol nos casos.⁹

Embora o número de estudos avaliando o risco teratogênico do mebendazol ainda seja limitado, seu uso durante a gestação não parece oferecer risco de aumento na incidência de malformações maiores.

Ivermectina

Inicialmente, a ivermectina era uma droga usada apenas por veterinários, mas, ao longo dos anos, descobriu-se que tinha grande utilidade para doenças parasitárias em humanos. Atualmente, é uma droga muito eficiente contra estrogiloidose, escabiose, larva cutânea migratória e, quando associada ao albendazol, contra filaríase linfática.⁵

Pesquisas feitas em cachorros e cavalos demonstraram que a ivermectina, mesmo em dose até três vezes maior que a recomendada, não foi capaz de produzir efeitos teratogênicos. A incidência de anormalidades em cães expostos foi igual à incidência em não expostos e, em éguas, não houve alteração na capacidade reprodutiva nem aumento no número de abortos e de malformações congênicas.⁵

Apesar da falta de pesquisas realizadas diretamente com humanos, há dados epidemiológicos que garantem o uso de ivermectina sem risco de malformações. No Equador, a ivermectina foi distribuída em uma área de oncocercíase endêmica, o que resultou numa diminuição no número de abortos espontâneos, sem outros efeitos adversos. Além disto, já há alguns anos, a ivermectina vem sendo usada por gestantes, inadvertidamente, e não há registros de malformações decorrentes de sua ingestão.⁵

Tiabendazol

Quando testado em altas doses, em animais, observou-se que o tiabendazol causa efeitos teratogênicos e impede o ganho de peso normal, tanto da mãe quanto do recém-nascido. As malformações relatadas foram defeitos esqueléticos, fenda palatina e redução de membros. No entanto, quando a droga é usada em doses mais baixas, não há evidên-

cias de que cause aumento das alterações congênitas, sugerindo que só há malformação quando também há toxicidade materna.^{10, 11}

Não foram localizados estudos avaliando o risco do uso do tiabendazol durante a gestação.

Piperazina

Não foi localizado um estudo epidemiológico avaliando a segurança do uso de piperazina na gestação, porém, devido ao potencial carcinogênico de um de seus derivados e ao relato de uma criança que nasceu com alterações de membros após exposição a esse medicamento,¹² seu uso seria indicado somente nos casos em que não há outro tratamento disponível para a infecção ou quando há indicação clara para isso.

Pamoato de pirantel

Droga de amplo espectro pode ser usada contra ascaridíase, enterobíase, ancilostomíase e tricostrongilose. Já foi testada em animais, sem se observar aumento na incidência de alterações congênitas, provavelmente em função da baixa absorção da droga, que é de apenas 15% da dose ingerida por via oral.^{13,14}

Não há estudos em humanos que confirmem a segurança dessa medicação durante a gestação.

Niclosamida

É usada contra infecções por diversos tipos de tênia, porém é ineficaz no tratamento de cisticercose.

Segundo informações do fabricante, a droga não prejudica o desenvolvimento do embrião/feto de camundongos e coelhos, mesmo em altas doses. Um estudo prospectivo com 39 gestantes expostas no primeiro trimestre não evidenciou aumento na taxa de defeitos congênitos.¹⁵

Dietilcarbamazina

É um fármaco utilizado para o tratamento de filiríase e oncocercose. Não foi observado nenhum indício de embriotoxicidade ou teratogenicidade com doses maiores que 100 mg/kg/dia, ou de 200 mg/kg/dia, quando testada em coelhos.¹⁶ A droga produz

um aumento na resposta da contração uterina à ocitocina e à acetilcolina.¹⁷ Em células germinativas masculinas de cães, quando testada por 6 meses, não provocou alterações na quantidade, morfologia, motilidade ou viabilidade dos espermatozoides.¹⁸

Nenhum estudo em humanos foi encontrado relativo a essa droga. No entanto, estudos em animais sugerem que a dietilcarbamazina não causa danos ao desenvolvimento do embrião.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olds GR. Administration of praziquantel to pregnant and lactating women. *Acta Tropica*, 2003, 86:185-195.
2. Adam I, Elwasila E, Homeda M. Praziquantel for the treatment of schistosomiasis mansoni during pregnancy. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 2005, 99(1):37- 40.
3. Adam I, Elwasila E & Homeda M. Is Praziquantel therapy safe during pregnancy? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 98:540-543.
4. Bradley M & Horton J. Assessing the risk of benzimidazole therapy during pregnancy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, 95:72-73.
5. Gyapong J, Chinbuah M & Gyapong M. Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis. *Tropical Medicine and International Health*, 2003, 8(12):1093-1101.
6. Choi JS, Han J Y, Ahn HK et al. Fetal outcome after exposure to anthelmintics albendazole and flubendazole during early pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2005,73(5):349.
7. Otubanjo OA & Mosuro AA. An in vivo evaluation of induction of abnormal sperm morphology by some anthelmintic drugs in mice. *Mutation Research*, 2001, 497(1-2):131- 138.
8. de Silva NR, Sirisena JLGJ, Gunasekera DPS, Ismail MM, de Silva HJ. Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome. *Lancet*, 1999, 353:1145-9.
9. Acs N, Bandhy F, Puho E, Czeizel AE. Population-based case-control study of mebendazole in pregnant women for birth outcomes. *Congenital Anomalies*, 2005, 45(3):85-88.
10. Ogata A, Ando H, Kubo Y, Hiraga K. Teratogenicity of thiabendazole in ICR mice. *Food Chem Toxicol* 1984, 22:509-20.
11. Lankas GR, Nakatsuka T, Ban Y, Komatsu T, Matsumoto H. Developmental toxicity of orally administered thiabendazole in ICR mice. *Food Chem Toxicol*, 2001, 39:367-74.
12. Meyer HH, Brenner P. Cleft hand and foot deformity as a possible teratogenic side effect of anthelmintic agent piperazine. *Internist*, 1988, 29:217- 9.
13. I. Owaki Y et al. Teratological studies on pyrantel pamoate in rats. *Oyo Yakuri*, 1971, 5:41-50.
14. Owaki Y et al. Teratological studies on pyrantel pamoate in rabbits. *Oyo Yakuri*, 1971, 5:33-39.
15. Reuvers-Lodewiwiks WE. ENTIS – study on anthelmintics during pregnancy. Presentation on the 10th Annual Meeting of the European Network of Teratology Information Services, Madri, 1999.
16. Fraser PJ. Diethylcarbamazina: Lack of teratogenic and abortifacient action in rats and rabbits. *Ind J Med Res*, 1972, 60:1529-32, cited by Shepard TH: *Catalog of Teratogenic Agents*. 7th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1992p.
17. Joseph CA, Dixon PA. Possible prostaglandin-mediated effect of diethylcarbamazina on rat uterine contractility. *J Pharm Pharmacol*, 1984, 36:281-2.
18. Courtney CH, Nachreiner RF. Effect of diethylcarbamazina on indexes of fertility in the male dog. *Am J Vet Res*, 1976, 37:1095-1097.

ANALGÉSICOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS

HECTOR YURI CONTI WANDERLEY
OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS

Os analgésicos e os anti-inflamatórios estão entre as drogas mais usadas na prática médica, inclusive durante a gestação, devido à grande prevalência dos sintomas tratados por tais medicamentos. Boa parte desses fármacos não necessita de receita médica para serem adquiridos, visto que dor e febre – as duas indicações mais comuns para agentes analgésicos e antipiréticos – são situações corriqueiras que nem sempre merecem uma consulta médica em nosso meio. As drogas usadas mais comumente nesses casos são: paracetamol, aspirina e os demais anti-inflamatórios não esteroides. Embora, na maioria das vezes, essas drogas sejam consideradas seguras, seu potencial teratogênico modifica-se, de acordo com dose, período e tempo de seu uso durante a gestação, por isso é fundamental que a gestante seja adequadamente orientada em relação a tais riscos.

ANALGÉSICOS

Os analgésicos podem ser divididos em dois grandes grupos: os não opioides e os opioides. Os primeiros compreendem basicamente os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) que são usados rotineiramente com ou sem prescrição médica. Já os analgésicos opioides têm seu uso bem mais restrito, devido à maior incidência de efeitos adversos e especialmente da possibilidade de dependência; entretanto, representam uma ferramenta fundamental no controle da dor mais intensa.

Analgésicos não opioides

Os anti-inflamatórios não esteroides são um grupo heterogêneo de drogas caracterizadas por um mecanismo de ação comum, a inibição da enzima cicloxigenase e, consequentemente, da produção de prostaglandinas. Desse mecanismo derivam, se não todos, ao menos uma grande parte de seus efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios. Cada droga pode apresentar esses três efeitos, em diferentes graus, de acordo com seu perfil, no entanto, para fins didáticos, consideraremos todos os AINEs nesta seção, independentemente de serem mais usados como analgésicos ou anti-inflamatórios. O mecanismo de ação comum dos AINEs, bloqueio da síntese de prostaglandinas por inibição da enzima cicloxigenase, determina alguns efeitos compartilhados por essas drogas sobre o desenvolvimento fetal. Os efeitos adversos dos AINEs dependem da isoforma de cicloxigenase que é preferencialmente inibida. De modo geral, a diminuição da prostaglandina E_2 (PGE_2) pode produzir constrição do ducto arterioso, podendo levar a hipertensão pulmonar primária no recém-nascido e diminuição do fluxo sanguíneo renal, reduzindo a produção de líquido amniótico podendo induzir à formação de oligodrâmnio^{1,2}. A inibição das prostaglandinas, no final da gestação, tem efeito tocolítico e pode prolongar ou inibir o trabalho de parto; alguns AINEs, em particular a indometacina, podem ser usados para o manejo de trabalho de parto prematuro na prática obstétrica,¹ preferencialmente antes das 32 semanas.³ Recentemente, o uso de AINEs foi associado a episódios de abortamentos e infertilidade feminina por inibição da ovulação, isso ainda é causa de debate.²

Assim, de maneira geral, os AINEs não parecem possuir potencial teratogênico nos dois primeiros trimestres e podem ser usados com segurança nesse período na maioria das situações. Por outro lado, o uso da maior parte destes fármacos no terceiro trimestre está contraindicado, com algumas exceções.⁴ As drogas mais utilizadas no grupo dos AINEs serão discutidas a seguir.

Paracetamol (Acetaminofen)

Este é talvez o analgésico e antipirético mais utilizado na prática usual, com fraca atividade anti-inflamatória, e apresenta uma incidência baixíssima de efeitos adversos quando utilizado nas doses terapêuticas recomendadas. O paracetamol, apesar de cruzar a barreira placentária, não parece causar efeitos teratogênicos nas doses normalmente utilizadas.⁵ Exceto alguns relatos de caso de anormalidades, geralmente atribuíveis a efeitos maternos (anemia hemolítica, por exemplo) ou a outras drogas, grandes estudos não mostraram evidência de aumento na incidência de malformações.^{4,6} Um destes estudos⁶ mostrou possível associação do uso da droga com a luxação congênita de quadril e pé torto congênito, no entanto, essas conclusões foram baseadas em um pequeno número de casos (7 e 6, respectivamente) e não atingiram significância estatística.

O principal risco do uso de paracetamol durante a gravidez parece ser o acometimento hepático em doses tóxicas, que pode ocorrer tanto na gestante como no feto (em-

bora a intoxicação materna geralmente ocorra sem acometimento fetal).⁴ Em casos de intoxicação, o uso de N-acetil-cisteína nas primeiras 16 horas após a ingestão da droga pode reverter os efeitos hepatotóxicos desta na gestante e no feto.⁸ No entanto, em doses terapêuticas, a droga parece ser notavelmente segura e a recomendação tradicional é que, nestas doses, a droga possa ser prescrita sem restrições durante a gestação;⁹ mesmo no final da mesma, já que ao contrário de outros AINEs ele não parece inibir as contrações uterinas ou causar constrição do ducto arterioso.⁴

Ibuprofeno

O ibuprofeno, inibidor não seletivo da cicloxigenase, demonstrou em estudos experimentais: distúrbios de implantação, constrição do ducto arterioso e prolongamento do trabalho de parto, porém esses dados foram parcialmente confirmados em seres humanos, estudos em animais não demonstraram teratogenicidade. Gastrosquise foi a única malformação congênita, relacionada ao ibuprofeno, demonstrada em grandes estudos epidemiológicos em humanos, outras anomalias congênitas, como oligodrâmio, não foram estabelecidas em estudos epidemiológicos.¹⁰

Aspirina (ácido acetilsalicílico)

A aspirina já foi, durante os anos 1970 e 1980 (e em vários locais talvez ainda seja) a droga mais consumida durante a gestação.¹¹ Ela pode exercer sobre esta uma série de efeitos, tanto danosos como benéficos. Entre os primeiros, encontram-se a anemia, a hemorragia e o prolongamento do trabalho de parto;^{4,11} entre os últimos, redução de abortamentos em gestantes com lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípidios,⁷ prevenção da pré-eclâmpsia¹² e de restrição do crescimento intrauterino, quando utilizada antes da 17^a semana de gestação em baixas doses.^{13,14}

Em relação a efeitos fetais, alguns estudos de caso-controle mostraram aumento na incidência de malformações¹⁵ e defeitos cardíacos congênitos,¹⁶ bem como redução do quociente de inteligência (QI) em crianças expostas na primeira metade da gestação.¹⁷ No entanto, os maiores estudos realizados sobre o tema não confirmaram esta hipótese,^{18,19} uma vez que não demonstraram aumento na incidência de malformações, mesmo com o uso frequente da droga. A relação entre o uso da droga e um QI mais baixo também não foi reproduzida.²⁰ Somente um leve aumento na incidência de gastrosquise, associado ao uso de aspirina no primeiro trimestre, parece ocorrer.²¹ No entanto, em doses elevadas, seu uso pode causar hipocoagulabilidade fetal, com aumento na incidência de fenômenos hemorrágicos, incluindo possivelmente a hemorragia intracraniana.²²

Assim, o uso de aspirina durante a gestação não parece ter grande potencial teratogênico, mas deve ser evitado, pelo menos em altas doses, por seus efeitos obstétricos e interferência nas hemostasias materna e fetal. Além disso, no terceiro trimestre, possui os efeitos colaterais comuns a vários AINEs de inibição do trabalho de parto e fechamento

do ducto arterioso. No entanto, o uso de aspirina em baixas doses deve ser considerado (ponderando-se o risco-benefício) em situações especiais, como lúpus eritematoso⁵ sistêmico, síndrome antifosfolípidios e, possivelmente, na prevenção da pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intrauterino, em pacientes de risco.^{7,13,14}

Dipirona e pirazolônicos

A dipirona é um derivado da pirazolona com ação similar à do paracetamol, mas com maior ação anti-inflamatória. Estudos envolvendo este fármaco e a aminopirina, uma droga similar, não mostraram efeitos teratogênicos;⁹ no entanto, ambas foram retiradas do mercado nos EUA e em vários países europeus devido ao risco de agranulocitose potencialmente fatal após o seu uso; ainda assim, a dipirona é amplamente utilizada em nosso meio.

Um estudo prospectivo, comparando as gestantes que usaram dipirona com as que usaram paracetamol durante o primeiro trimestre de gestação, não demonstrou aumento significativo de malformações ou aumento da taxa de abortamento.²³ A fenilbutazona, um pirazolônico, a qual ainda é usada eventualmente nos EUA como anti-inflamatório de segunda linha, foi associada a dois casos de defeitos congênitos em 27 pacientes estudados pela *Food and Drug Administration* (FDA),⁴ uma incidência acima do esperado, além de ter aumentado a frequência de natimortos e a mortalidade neonatal em ratos e coelhos.⁴

Indometacina

Este fármaco é utilizado na gestação com alguma frequência, não só por suas propriedades anti-inflamatórias, mas também como agente tocolítico para a prevenção de trabalho de parto prematuro,¹ devido à sua ação sobre a prostaglandina E_2 (PGE_2). Não há evidências de malformações atribuíveis ao uso de indometacina em estudos de seguimento, exceto pela maior ocorrência de displasia broncopulmonar em alguns estudos que não atingiram significância estatística.^{4,24} Porém seu uso exige cautela visto que ela também compartilha os efeitos colaterais gerais dos AINEs, tais como constrição do ducto arterioso e diminuição no débito urinário fetal, podendo levar a complicações sérias por oligodrâmnio.²⁵ Por outro lado, isto faz com que a droga seja usada eventualmente para tratamento de polidrâmnio sintomático associado a trabalho de parto prematuro. Outro risco é a associação da indometacina com agentes anti-hipertensivos (especialmente β -bloqueadores), o que pode levar à hipertensão materna grave.²⁶ Com isso, recomenda-se que o uso da indometacina (como tocolítico ou para outros fins) seja restrito a gestações com até 32 ou 34 semanas, e seja evitado em pacientes em uso de anti-hipertensivos.

Outros AINEs

O naproxeno,³ além de levar à constrição do ducto arterial e oligodrâmnio, está envolvido em 3 casos de níveis reduzidos de PGE_2 com complicações neonatais sérias.²⁷ O

piroxicam não parece ter potencial teratogênico próprio (além dos efeitos comuns dos AINEs). O sulindaco também não mostrou maior potencial teratogênico e parece estar associado a menor diminuição do débito urinário fetal do que a indometacina, quando usado como tocolítico, possivelmente por atravessar menos a barreira placentária.²⁸ O diclofenaco, em doses supratrapêuticas, causou distocia, restrição de crescimento intrauterino e aumento da mortalidade neonatal em modelos animais, mas não houve aumento de malformações na prole de 51 pacientes estudadas.⁴

Analgésicos opioides

Os opioides são drogas de grande valia no controle da dor em diversas áreas da medicina; no entanto, devem ser usadas com cautela devido ao seu significativo potencial de dependência. Em relação aos efeitos fetais dessas drogas, observam-se padrões diferentes de risco nas gestantes expostas agudamente e naquelas em uso crônico dos mesmos (geralmente ligado a consumo para fins não médicos).

A questionável teratogenicidade dos opioides em modelos animais aparentemente não se confirma, quando são observados estudos de seguimento em humanos. Não foi notado um aumento significativo no índice de malformações em gestantes expostas à morfina ou meperidina,⁶ com exceção de um possível (mas aparentemente não significativo) aumento na incidência de hérnia inguinal com o uso da morfina. Em relação à codeína, um estudo da FDA mostrou aumento no número de malformações totais, que não se concentrou em nenhum defeito específico, podendo assim ser atribuído ao acaso ou a fatores intercorrentes. Um segundo estudo mostrou possíveis associações do uso no primeiro trimestre com malformações respiratórias, geniturinárias, tumores, hérnia umbilical e hérnia inguinal, embora só a primeira tivesse significância estatística. Em relação ao uso em qualquer período, mantiveram-se as associações com hérnias, além de hidrocefalia e estenose pilórica.⁴ Em relação ao propoxifeno, o mesmo estudo mostrou associações questionáveis com microcefalia, catarata, persistência do ducto arterioso, tumores e pé torto, cuja significância também é desconhecida.⁶ Além disso, alguns relatos de caso atribuem malformações como síndrome de Pierre-Robin ao propoxifeno, mas a associação não é conclusiva.²⁹ Não há relatos de associação da fentanila com defeitos congênitos.

Assim, opioides amplamente usados na prática médica, como morfina e meperidina, parecem não possuir um potencial teratogênico significativo. Os principais riscos de seu uso na gestação concentram-se em duas situações específicas. A primeira delas é o uso próximo ao parto em altas doses, o que pode levar à depressão respiratória no recém-nascido. Esta depressão respiratória é dependente da dose e do tempo de administração, e parece ser menor com a meperidina do que com a morfina. Há relato de que o uso de meperidina no parto, devido à lenta eliminação desta, possa causar alterações com portamentais e eletroencefalo-

gráficas durando alguns dias no recém-nascido.³⁰ A segunda situação de risco está relacionada ao uso crônico, geralmente para fins não médicos, de opioides, que ao contrário do uso agudo pode levar a alterações importantes no recém-nascido. Estes casos geralmente estão ligados ao uso não médico de opioides utilizados na prática clínica (morfina, meperidina) e daqueles de fabricação ilícita (heroína). Além disso, devemos considerar que o principal fármaco usado no tratamento da adição a opioides, a metadona, tem um potencial de dano fetal talvez tão importante quanto o das drogas, cujo uso ela tenta impedir.³¹

A complicação clássica do uso crônico de opioides na gestação é a indução de síndrome de abstinência no recém-nascido. Esta pode ocorrer teoricamente com qualquer opioide, mas é mais observada com a metadona e com a heroína, já que os usos médicos de morfina e análogos tende a ser controlado. Ela se caracteriza por sinais de hiperirritabilidade, disfunção gastrointestinal, sofrimento respiratório e alterações no sistema nervoso central, incluindo disfunção autonômica, hipertonicidade, tremores e mesmo convulsões³¹. Esta síndrome pode ocorrer desde o nascimento até 2 semanas de idade, mas geralmente ocorre entre 2 e 3 dias de vida. Os casos mais graves devem ser tratados, geralmente com elixir paregórico.³¹ Há também relato de uma síndrome de abstinência subaguda com início posterior e duração até 6 meses.³²

Além disso, o uso crônico de opioides está fortemente associado a restrição de crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer, observado em até 50% dos recém-nascidos expostos à heroína e de incidência aparentemente similar à metadona.³³ Finalmente, há relatos de efeitos a longo prazo de diminuição do crescimento (peso e perímetro cefálico), nos primeiros meses de vida (que geralmente é revertido posteriormente), e de alterações comportamentais em crianças expostas a opioides na vida intrauterina. Estes últimos incluiriam hiperatividade, déficit de atenção, anormalidades neuropsicomotoras e baixo QI, e estariam relacionados à intensidade da síndrome de abstinência.³⁴ No entanto, sua existência é controversa, e há que se considerar a importância de outros fatores, inclusive sociais, no desenvolvimento de filhos de mães que em sua maioria fizeram uso crônico de drogas ilícitas.³¹

AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS CORTICOSTEROIDES E OUTROS

Alguns dos agentes anti-inflamatórios mais utilizados na prática médica (os pertencentes ao grupo dos AINEs) já foram analisados na seção sobre analgésicos. O segundo grande grupo de drogas anti-inflamatórias, o dos corticosteroides, será analisado a seguir, bem como alguns agentes utilizados em doenças inflamatórias que não se enquadram em nenhum dos dois grupos.

Corticosteroides

Tradicionalmente, há temor em relação ao uso de corticosteroides durante a gestação porque há estudos, em modelos animais, demonstrando a associação dos mesmos à

ocorrência de fenda palatina e outras malformações em diversos órgãos. Em um estudo de meta-análise encontrou-se um risco aumentado em torno de 3 a 4 vezes para fenda palatina em gestantes expostas a corticoides durante o primeiro trimestre de gestação, o que é compatível com o achado em animais, porém sem outros riscos de malformações maiores,³⁵ enquanto outro estudo mais recente não conseguiu estabelecer tal relação, porém refere a necessidade de mais ensaios clínicos controlados.³⁶

Assim, mesmo que a possibilidade da existência de um efeito teratogênico dos corticosteroides não seja completamente descartada, este efeito é na pior das hipóteses bastante pequeno. Esta aparente segurança em relação ao uso sistêmico provavelmente se estende aos usos tóxico e inalatório; a segurança desta última via, ao menos, foi demonstrada em um estudo controlado.³⁷

OUTROS AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

O uso de sais de ouro não tem se mostrado teratogênico, com exceção de dois relatos de caso inespecíficos de valor duvidoso. Em uma série de 119 pacientes, que receberam ouro no primeiro trimestre, houve apenas 2 casos de anomalias, dentro do esperado para a população.⁴ No entanto, devido à pouca experiência clínica com o uso da droga na gestação, recomenda-se cautela, pois o ouro cruza a barreira placentária e pode acumular-se no recém-nascido.

Entre cerca de 100 casos de uso de penicilamina na gestação, observaram-se 8 casos de anomalias nos recém-nascidos, 5 dos quais incluíam um defeito generalizado no tecido conjuntivo similar à síndrome de Ehlers-Danlos,⁴ o que faz com que a droga não deva ser usada na gestação, a não ser que seja absolutamente necessário, como em alguns casos de doença de Wilson. Em relação à cloroquina, esta pode acumular-se na retina fetal, e há relato de que 3 irmãos, expostos a doses altas no primeiro trimestre, apresentaram paresia vestibulococlear e surdez congênita.³⁸ Deve-se considerar que a droga foi utilizada em regime diário para artrite reumatoide – o uso semanal, para profilaxia da malária, não parece trazer maiores problemas.⁴

A sulfasalazina, utilizada no tratamento de doenças reumáticas e da doença inflamatória intestinal, não parece ter efeitos teratogênicos, havendo apenas 5 relatos de caso de malformações diversas, cuja relação com a droga é bastante duvidosa. Como outras sulfonamidas, a droga poderia teoricamente deslocar a bilirrubina ligada à albumina, devendo assim ser evitada no final da gestação, embora esse efeito não tenha sido observado na prática.⁴ A mesalamina, outra opção no tratamento da doença inflamatória intestinal, foi recentemente avaliada num estudo controlado que mostrou um aumento na incidência de parto prematuro e uma pequena diminuição do peso ao nascimento, mas não mostrou efeitos teratogênicos, havendo apenas uma malformação entre 165 pacientes.³⁹ Em relação a esta mesma droga, existe um relato de possível toxicidade renal no segundo trimestre, mas não há nenhuma relação causal comprovada.⁴⁰

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TRB. Randomized comparative trial of indomethacin versus ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164:981-988.
2. Ostensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5:571-580.
3. Highby K, Xenakis EM-J, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 168:1247- 1259.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ . *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
5. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf*, 2005, 28:227-240.
6. Heinonen OP, Stone D, Shapiro S. *Birth defects and drugs in pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group, 1977.
7. Barton JR, Sibai BM. Low-dose aspirin to improve perinatal outcome. *Clin Obstet Gynecol*, 1991, 34:251-261.
8. Wilkes JM, Clark LE, Herrera JL. Acetaminophen overdose in pregnancy. *South Med J*, 2005, 98:1118-1122.
9. Niederhoff H, Zahradnik H-P. Analgesics during pregnancy. *Am J Med*, 1983, 75:117-120.
10. Burdan F, Belzek A. Current opinions on embryotoxic and teratogenic effects of ibuprofen. *Pol Merkuriusz Lek*, 2001, 11:266-270
11. Corby DG. Aspirin in pregnancy: maternal and fetal effects. *Pediatrics*, 1978, 62(Suppl): 930-937.
12. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *J Fam Pract*, 2003, 52:923-924.
13. Kozar E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2003, 68:70-84.
14. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schem per M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997, 104:450-459.
15. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J*, 1971, 1:523-527.
16. Zieler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med*, 1985, 313:347-352.
17. Streissguth AP, Treder RP, Barr HM, Shepard TH, Bieyer WA, Sampson PD, Martini DC. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratology*, 1987, 35:211-219.
18. Slone D, Heinonen OP, Kaufman DW, Siskind V, Monson RR, Shapiro S. Aspirin and congenital malformations. *Lancet*, 1976, 1:1373-1375.
19. Werler MM, Mitchell A, Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. *N Engl J Med*, 1989, 321:1639-1642.
20. Klebanoff MA, Berendes HW. Aspirin exposure during the first 20 weeks of gestation and IQ at four years of age. *Teratology*, 1988, 37:249-255.
21. Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187:1623-1630.
22. Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH, Peterson RG, Johnson ML, Braithwaite WR. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol*, 1981, 58 (Suppl):52S-56S.
23. Bar-oz B, Clementi M, Di Gianantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P et al. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 119:176-179.
24. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2005, 106:173-179.

25. Istkovitz J, Abramovici H, Brandes JM. Oligohydramnion, meconium and perinatal death concurrent with indomethacin treatment in human pregnancy. *J Reprod Med*, 1980, 24:137-140.
26. Schoenfeld A, Freedman S, Hod M, Ovadia Y. Antagonism of antihypertensive drug therapy in pregnancy by indomethacin? *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161:1204-1205.
27. Wilkinson AR. Naproxen levels in preterm infants after maternal treatment. *Lancet*, 1980, 2:591-592.
28. Carlan SJ, O'Brien WF, O'Leary TD, Mastrogiannis D. Randomized comparative trial of indomethacin and sulindac for the treatment of refractory preterm labor. *Obstet Gynecol*, 1992, 79:223-228.
29. Barrow MV, Souder DE. Propoxyphene and congenital malformations. *JAMA*, 1971, 217:1551-1552.
30. Hodgkinson R, Bhatt M, Wang CN. Double-blind comparison of the neurobehaviour of neonates following the administration of different doses of meperidine to the mother. *Can Anaesth Soc J*, 1978, 25:405-411.
31. Chiriboga L. Fetal effects. *Neurol Clin*, 1993, 11:707-728.
32. Dole VP, Kreek MJ. Methadone plasma level: sustained by a reservoir of drug in tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1973, 70:10.
33. Wilson GS, McCreary R, Kean J, Baxter JC. The development of preschool children of heroin addicted mothers: a controlled study. *Pediatrics* 1979, 63:135-141.
34. Bauman P, Levine S. The development of children of drug addicts. *Int J Addict*, 1986, 21:849-863.
35. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 2000, 62:385-392.
36. Aghajafari F, Murphy K, Willan A, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, Hannah M. Multiple courses of antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185:1073-1080.
37. Källén B, Rydhstroem H, Aberg L. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1999, 93:392-395.
38. Hart CW, Naunton RF. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol*, 1964, 80: 407-412.
39. Ostensen M, Ramsey-Goldman R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest options? *Drug Saf*, 1998, 19:389-410.
40. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*, 1998, 114: 23-28.

ANESTÉSICOS

CAROLINA CASANOVA MENEGHETTI
JOANINE ANDRIGHETTI SOTILLI

INTRODUÇÃO

Com a realização de muitos procedimentos cirúrgicos durante o período gestacional e a preconização do parto sem dor, cada vez mais comum, os agentes anestésicos são fármacos aos quais muitas gestantes são expostas. Por isso é fundamental que sejam bem estabelecidos e conhecidos os riscos do uso de anestésicos sobre o desenvolvimento fetal. Os anestésicos são tradicionalmente divididos pela sua utilização em anestesia geral ou local. A anestesia geral compreende a indução anestésica (geralmente feita por via parenteral) e a manutenção da anestesia em si (classicamente feita com anestésicos inalatórios). Um anestésico geral é raramente administrado de forma isolada. Habitualmente são empregados medicamentos auxiliares para aumentar componentes específicos da anestesia, o que permite usar doses menores do anestésico geral, reduzindo seus efeitos colaterais. Há fármacos, utilizados para sedação (geralmente benzodiazepínicos), analgesia (opioides), e os agentes bloqueadores neuromusculares, que são abordados em capítulos específicos.

INDUÇÃO ANESTÉSICA – ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Tiopental sódico

O tiopental sódico é um barbiturato de ação muito rápida, utilizado desde os anos 1930 na indução da anestesia geral, inclusive para cirurgias obstétricas

e cesarianas. Atravessa a barreira placentária com facilidade, mas as concentrações atingidas no cérebro do feto são baixas, pois é rapidamente absorvido pelo fígado fetal.

Estudos com ratos e camundongos não associaram o tiopental sódico a aumento de malformações congênitas. Nos estudos realizados em humanos – num dos quais a droga foi usada durante o trabalho de parto de 152 mulheres¹ e, em outro, a exposição ocorreu durante os primeiros 4 meses de vida intrauterina² – também não houve aumento na taxa de malformações congênitas.

Tiopental sódico pode ser usado na indução anestésica para cirurgias durante a gestação sem acréscimo significativo de risco para malformações congênitas.

Propofol

O propofol é um anestésico intravenoso geralmente usado na indução e também na manutenção da anestesia. Cruza a placenta humana atingindo, no cordão umbilical, 70% do nível presente no sangue materno, em gestações a termo.⁴

Diversos estudos mostram que o uso de propofol durante o parto não apresenta efeitos adversos ao neonato, nem efeitos neurocomportamentais a longo prazo.^{5,6}

O propofol pode ser usado com segurança como indutor anestésico em cirurgias durante a gestação e no trabalho de parto.

Etomidato

É um imidazol de meia-vida muito curta, usado principalmente na indução anestésica de pacientes sob risco de hipotensão. Etomidato é um inibidor da biossíntese de esteroides, e os neonatos expostos a ele, durante cesariana, tiveram uma redução significativa das concentrações séricas de cortisol uma hora após o nascimento, mas não houve consequências clínicas dessa redução.⁷

Não existem estudos epidemiológicos com acompanhamento a longo prazo, em humanos, com o uso de etomidato durante a gestação. Um estudo com ratos não demonstrou aumento de anomalias com doses de até 40 vezes a dose humana recomendada.⁸ O etomidato atravessa a placenta a termo. Em um estudo, as concentrações sanguíneas atingidas no cordão foram de cerca de metade das concentrações maternas.⁹ As concentrações atingidas no recém-nascido foram menores que as necessárias para resultar efeito hipnótico em adultos.

Baseado em estudos animais, não se espera que o etomidato aumente o risco de malformações congênitas.

Cetamina

É um anestésico congênere da fenciclidina, usado principalmente para anestésiar pacientes sob risco de hipotensão e broncospasmo. A maioria dos estudos em animais não demonstraram efeitos teratogênicos, mesmo com doses 10 a 25 vezes maiores que as usadas em humanos. A cetamina atravessa a placenta humana e, em altas doses, pode deprimir funções fetais. O uso da cetamina durante o parto pode causar alterações neurom comportamentais no neonato, como redução da sucção e reflexo de Moro.⁹

Aconselha-se evitar o uso de cetamina durante a gestação.

ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Anestésicos inalatórios compreendem líquidos e gases utilizados, tanto na fase de indução como na de manutenção da anestesia geral. A importância desses fármacos baseia-se no fato de que as gestantes podem entrar em contato com essas substâncias, não apenas quando submetidas a procedimentos cirúrgicos. Estudos recentes, realizados com profissionais de saúde (anestestistas e auxiliares de anestestistas) expostas a anestésicos inalatórios durante a gravidez, indicaram um possível aumento nos riscos de efeitos adversos no bebê e de aborto espontâneo. Acredita-se que estes anestésicos, por serem voláteis, difundem-se no ar e podem ser inalados por profissionais de saúde expostas a essa situação em seu local de trabalho.¹⁰ Estudos sobre anestésicos inalatórios, publicados recentemente, sugerem que o seu uso pode afetar a reprodução humana.¹¹ Entretanto, esses trabalhos se concentram nos efeitos decorrentes do uso crônico desses fármacos e têm importância no caso de exposições ocupacionais.

As consequências da utilização do óxido nitroso também são controversas nos diferentes trabalhos que abordam esse tema. Existem estudos epidemiológicos que relacionam o aumento da incidência de aborto espontâneo ao óxido nitroso. Entretanto, esses efeitos geralmente só estão associados ao seu uso crônico ou a doses muito altas, e nem foram observados na totalidade dos estudos. Alterações comportamentais também foram relatadas, mas, novamente, não por todos os trabalhos.¹²

Os anestésicos inalatórios não foram relacionados à teratogênese, em doses anestésicas ou subanestésicas, uma vez mantidas as condições ideais de homeostasia durante a anestesia. Entretanto, o óxido nitroso foi relacionado a efeitos teratogênicos, especialmente nas exposições prolongadas, de aproximadamente 24h.

FÁRMACOS UTILIZADOS EM ANESTESIA LOCAL

A anestesia local é geralmente utilizada na gestação, com o intuito de se evitar a sensação de dor da paciente, em especial no momento do parto (seja vaginal ou cesariano).

Os fármacos empregados nessa forma de analgesia determinam bloqueio reversível da condução nervosa, com perda da sensibilidade em áreas circunscritas do organismo, sem alteração do nível de consciência. As técnicas mais utilizadas são os bloqueios epidural ou raquidiano e infiltrações local e nervosa. A grande maioria dos trabalhos realizados em humanos não associa o uso de tais fármacos durante o período gestacional a uma alteração na frequência de malformações fetais.

A lidocaína é considerada o anestésico padrão, sendo um dos mais utilizados para o alívio da dor durante o parto. Assim como os outros anestésicos locais, ultrapassa a barreira placentária com facilidade, podendo penetrar nos tecidos fetais. Um estudo com 293 gestantes, expostas durante os primeiros 4 meses de gestação à lidocaína, e 947 gestantes, expostas diversas vezes ao fármaco durante a gestação, não revelou aumento na incidência de anomalias congênitas.¹ Em outro trabalho, que utilizava a escala EENS (*Early Neonatal Neurobehavioral Scale*) como meio de comparação, também não encontrou diferenças no escore de neonatos de mães que tinham recebido analgesia epidural com lidocaína, quando comparados aos neonatos de mães que não foram submetidas a essa droga.¹³ A bradicardia fetal foi vista apenas com o uso de altas doses de lidocaína. Tal efeito pode ter sido uma consequência da analgesia materna, que parece secundariamente causar diminuição da oferta de oxigênio para o feto.

Em relação a outros anestésicos locais, a bupivacaína é uma droga bastante utilizada em anestesia epidural. O seu uso para anestesia epidural tem sido relatado sem a ocorrência de efeitos adversos.

Os anestésicos locais, em geral, não têm sido associados a aumento das malformações congênitas durante a gravidez humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heinson OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: John Wright-PSG, 1977.
2. Friedman JM. Teratogen update: Anesthesia agents. *Teratology*, 1988, 37:69-77.
3. Gin T, Gregory MA, Chan K, Oh TE. Maternal and fetal levels of propofol at caesarean section. *Anaesth Intensive Care*, 1990, 18:180-4.
4. Jauniaux E, Gulbis B, Shannon C, Maes V, Bromley L, Rodeck C. Placental propofol transfer and fetal sedation during maternal general anaesthesia in early pregnancy. *Lancet*, 1998, 352:290-1.
5. Celleno D et al. Neurobehavioural effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. *Br J Anaesth*, 1989, 62:649-54.
6. El-Beheiry H, Kavanagh B. Is propofol neurotoxic to the developing brain? *Can J Anaesth*, 2006, 53(11):1069-73.
7. Doenicke A, Haehl M. Teratogenicity of etomidate. *Anaesthesiol Resuscitation*, 1977, 106:23-4.
8. Gregory MA, Davidson DG. Plasma etomidate levels in mother and fetus. *Anaesthesia*, 1991, 46:716-8.
9. Galloon S. Ketamine for obstetric delivery. *Anesthesiology*, 1976, 44:522-4.
10. Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 1997, 54:541-8.

11. L Wang, X-H Wang, H-J Sun, Xu B. Effects of inhalation anaesthetics on human sperm motility and vitality in vitro. *Br. J. Anaesth*, 2008, 101:883-4.
12. Holson RR et al. Behavioral teratology and dominant lethal evaluation of nitrous oxide exposure in rats. *Neurotoxicol and Teratol*, 1995, 17:583-92.
13. Abboud, TK, Khoo SS, Miller F et al. Maternal, fetal, and neonatal responses after epidural anesthesia with bupivacaine, 2-chloroprocaine, or lidocaine. *Anesth Analg* 1982, 61:638.

ANTI-HISTAMÍNICOS

CAROLINA FRIEDRICH
LAVÍNIA SCHULER-FACCINI
CAMILA JANKE LOPES

Anti-histamínicos são aminas que competem, de forma reversível, com a histamina por seus receptores (H_1 , H_2 e H_3). A histamina é um importante mediador químico na reação alérgica. Em termos epidemiológicos, a alergia tem proporções de problema de saúde pública, sendo a rinite alérgica a forma mais comum de doença atópica. Condições alérgicas são, portanto, comuns em mulheres em idade reprodutiva, principalmente as que sofrem de rinite alérgica, asma, ou dermatite atópica, sendo de vital importância estabelecer os possíveis riscos teratogênicos relacionados ao uso dos anti-histamínicos durante a gestação.

Os anti-histamínicos têm alta seletividade pelos receptores H_1 , com pequeno efeito em receptores H_2 e H_3 . Sua ação preventiva é mais acentuada que a curativa. Eles antagonizam espasmos de músculo liso, diminuem sintomas alérgicos (inclusive pronunciados como os do choque anafilático), diminuem a secreção gástrica, e alguns ainda agem no sistema nervoso central (SNC) como ansiolíticos (compostos lipossolúveis).

Esses medicamentos vêm sendo usados amplamente na gestação e são as drogas de escolha para o tratamento de náuseas e vômitos de mulheres grávidas, uma queixa muito frequente nesse período.

Como classe, os anti-histamínicos não são considerados teratogênicos em humanos. A seguir relacionamos algumas características das principais classes de anti-histamínicos.

BLOQUEADORES H_1

Uma recente metanálise revisou todos os estudos publicados entre 1960 e 1991 e encontrou 24 estudos controlados, com um total de 200.000 gestações expostas a anti-histamínicos bloqueadores

dos receptores H_1 . Neste estudo, não se evidenciou aumento do risco teratogênico relacionado a esses compostos. Na verdade, o efeito parece ser protetor ($p = 0,73; 0,6-0,94$).¹ Mais estudos devem ser conduzidos para estabelecer se a prevenção de vômitos pode melhorar o estado metabólico do feto, reduzindo a ocorrência de algumas malformações; ou se gestações que apresentam vômitos podem estar relacionadas a um melhor resultado por algum outro motivo.

Anti-histamínicos de primeira e segunda gerações não apresentam efeitos teratogênicos, no entanto, deve-se preferir os de primeira geração no tratamento de gestantes, pois existem mais estudos sobre estes compostos.²

Foi identificada a presença de receptores H_1 na placenta humana, bloqueadores deste receptor podem, portanto, prevenir um parto prematuro induzido por uma reação alérgica, que pode, por exemplo, aumentar as contrações do miométrio.

Clorfeniramina

É uma alquilamina principalmente usada como descongestionante nasal. O Projeto Colaborativo Perinatal identificou 1.070 mulheres que fizeram uso desse composto durante o primeiro trimestre de gestação e não foi observado aumento na incidência de defeitos congênitos maiores ou menores. Algumas malformações isoladas foram encontradas, mas sem significância estatística.³ Outro estudo, este publicado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1993, envolvendo 61 gestações expostas também no primeiro trimestre mostraram os mesmos resultados.⁴

Difenidramina

É um antiemético da classe etanolamina com propriedades sedativas e hipnóticas. Não foram encontrados possíveis efeitos teratogênicos relacionados ao seu uso durante a gestação, percebe-se inclusive um efeito protetor devido a seu efeito antiemético para náuseas e vômitos na gravidez.⁵ Estudos também mostram um efeito protetor da difenidramina contra uropatias obstrutivas, quando usada no primeiro trimestre, mas outros estudos ainda devem ser realizados para comprovar este dado.

Testes realizados em ratos e coelhos também não associaram o uso de difenidramina a maior risco de malformações congênitas.

Dimenidrato

É um composto principalmente usado para prevenir enjoos de viagens (cinetose). O Projeto Colaborativo Perinatal estudou 319 gestações com exposição a este agente,

no primeiro trimestre, e 697 com exposição em qualquer período da gestação. Nesse estudo não se encontrou associação do uso dessa droga com qualquer grande grupo de malformações maiores ou menores.³

Sua administração durante o trabalho de parto pode aumentar a contratilidade uterina, podendo também levar a sofrimento fetal. O dimenidrato pode diminuir a produção de leite materno por exercer efeitos anticolinérgicos.⁶

Hidroxizina

É um anti-histamínico especialmente usado como sedativo, ansiolítico e anti-pruriginoso. É da classe das piperazinas, e é prescrita no período pré-parto, quando as mulheres ficam mais tensas e ansiosas, além de ser usada no tratamento de condições alérgicas. Existem poucos estudos sobre o uso de hidroxizina na gestação; em 2005 foi publicado um relato de caso de síndrome de abstinência em um bebê, cuja mãe foi tratada com hidroxizina desde a 35ª semana com 150 mg/dia. O bebê apresentou crises convulsivas quatro horas após o parto. A síndrome de abstinência está relacionada ao uso a longo prazo da hidroxizina, principalmente durante o terceiro trimestre, sendo o quadro revertido com a interrupção da droga.⁷

O Projeto Colaborativo Perinatal identificou 50 mulheres com exposição no primeiro trimestre, 5 das quais deram à luz a malformados. Estes dados indicam um aumento na incidência de defeitos, contudo este aumento não é considerado significativo devido ao pequeno número de casos.³

Estudos maiores, com 565 gestações que receberam hidroxizina a curto prazo para alívio de sintomas de ansiedade, não mostraram evidências de malformações ou de efeitos adversos nos recém-nascidos. Durante o trabalho de parto, a hidroxizina se mostrou segura e eficaz como ansiolítico, sem trazer efeitos no andamento do parto ou no estado de consciência da criança ao nascer.⁸

Cetirizina

Anti-histamínico piperazínico de segunda geração, com poucos estudos realizados em humanos, e alguns realizados em animais, que não reportaram risco de efeitos adversos em gestações expostas a esse fármaco.

Um estudo que acompanhou 55 gestações de mulheres expostas à cetirizina, no período pré-natal, não encontrou diferença significativa entre o grupo exposto à cetirizina e o grupo-controle quanto a nascimentos vivos, abortos espontâneos, peso ao nascer, idade gestacional ou qualquer outra malformação.⁹

Loratadina

É um anti-histamínico de segunda geração, do grupo das piperidinas, usado no tratamento de condições alérgicas.

Um estudo realizado entre 1995 e 2001 acompanhou 210 gestações expostas à loratadina (77,9% no primeiro trimestre) e 267 gestações expostas a outros anti-histamínicos (64,6% no primeiro trimestre), comparadas com 929 gestações sem riscos teratogênicos. A taxa de malformações congênitas não foi diferente entre os grupos. Este estudo sugeriu que o uso de loratadina durante a gestação de humanos não representa um maior risco teratogênico.¹⁰

Meclizina

Este agente é usado como antiemético, principalmente no tratamento de náuseas, vertigem e enjoos de viagem. Um estudo realizado na Suécia, que acompanhou 16.536 mulheres que usaram meclizina durante a gestação, não demonstrou um aumento do risco de malformações. Percebeu-se, inclusive, um efeito protetor da meclizina no feto, provavelmente devido à prevenção das náuseas e vômitos. O principal achado desse estudo foi que crianças expostas à meclizina, no primeiro trimestre, tenderiam a ter melhores condições de saúde do que as não expostas. Também foi reduzido o número de mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia e diabetes gestacional que faziam uso de meclizina.¹¹

Alguns estudos pequenos mostraram alguns casos de fenda palatina em gestação com exposição à meclizina, mas sem qualquer comprovação clínica. O Projeto Colaborativo Perinatal estudou 1.014 gestações com exposição no primeiro trimestre e 1.463 exposições em qualquer período da gestação. Não se observou evidência de associação do uso dessa droga com aumento de malformações menores ou maiores. Grandes estudos epidemiológicos não conseguiram identificar qualquer associação significativa entre exposição à meclizina e efeitos teratogênicos em humanos.³

Prometazina

É uma fenotiazina usada geralmente como antiemético, antipruriginoso e pode aumentar a contratilidade uterina, quando administrada durante o trabalho de parto.

A exposição à prometazina no primeiro trimestre não é considerada teratogênica. O Projeto Colaborativo Perinatal identificou 114 gestações expostas à prometazina no primeiro trimestre e um total de 764 gestações com exposição em qualquer período da gestação, sem evidências de aumento de ocorrência de malformações maiores ou menores.³

Quando é usada próximo ao período do parto, a prometazina atravessa a placenta rapidamente, havendo relatos de depressão respiratória no neonato. A maioria dos relatos não observou esse efeito, mas a possível indução de depressão respiratória não pode ser descartada. Seu uso durante o trabalho de parto pode afetar a agregação plaquetária na mãe e, principalmente, no neonato. Estes efeitos não foram associados a sangramentos de importância clínica, embora o distúrbio seja comparável àquele existente em outras desordens associadas a sangramento excessivo.⁴

Astemizol

É um anti-histamínico de segunda geração, sem propriedades sedativas. Existem poucos estudos em humanos com astemizol e nenhum deles mostrou evidências de maior risco de teratogenicidade.

Testes realizados em ratos mostraram redução do peso ao nascer na prole de ratas expostas ao astemizol no período pré-natal. Além disso, o retardo do crescimento fetal, bem como alterações da maturação e de comportamento sexual na prole masculina foram observados, quando ratas grávidas foram tratadas com doses de astemizol 50 vezes maiores que a dose terapêutica humana.¹²

Dos poucos estudos realizados em humanos, um deles acompanhou 114 gestações em que a mãe usou astemizol, e foram identificadas duas crianças com malformações congênitas (uma com hipospádia e outra com espinha bífida). Essa incidência, porém, não foi diferente do grupo-controle ou da incidência esperada na população em geral.¹³

Clemastina

É uma etanolamina, não existindo estudos suficientes sobre o seu uso durante a gestação que possam afirmar seus possíveis efeitos na gravidez.

Fexofenadina

Anti-histamínico usado comumente como antigripal. Estudos realizados em animais não demonstraram riscos teratogênicos relacionados ao uso de fexofenadina durante a gestação.

Os estudos em humanos são baseados nos realizados com gestações expostas à terfenadina, que foi substituído no mercado pela fexofenadina com uma preparação similar, mas com menor potencial de cardiotoxicidade em adultos.

Esses estudos acompanharam o seguimento de 134 gestações expostas no primeiro trimestre sem alterações ou aumento na taxa de malformações, quando comparadas do grupo-controle.¹⁴

Doxilamina

Empregada como antiemético, seu uso não está relacionado a aumento na ocorrência de defeitos congênitos. É usada geralmente combinada com piridoxina, e os estudos disponíveis não mostram aumento do risco teratogênico após o uso dessa combinação. A doxilamina é um dos anti-histamínicos mais estudados e não demonstrou efeitos prejudiciais ao feto. É a droga de escolha para o tratamento de náusea e vômitos durante a gravidez nos Estados Unidos.¹⁵

BLOQUEADORES H₂

Os antagonistas do receptor H₂ inibem a secreção de ácido gástrico, portanto têm sido muito usados no tratamento da úlcera péptica. São muito seletivos e têm pouco, ou nenhum, efeito em receptores H₁.

Embora esses receptores estejam presentes em diversos tecidos, eles praticamente não interferem em outras funções fisiológicas, além da secreção de ácido gástrico.

Antagonistas do receptor H₂ parecem seguros, quando usados durante a gestação e não representam um aumento do risco teratogênico em humanos.

Cimetidina

É bloqueador seletivo da secreção de ácido gástrico induzido por histamina, especialmente utilizado no tratamento da úlcera duodenal. Os achados de estudos feitos com gestações expostas a essas drogas supressoras de ácido gástrico, durante o primeiro trimestre, não associaram seu uso a aumento do risco teratogênico.

Um estudo publicado em 2005 acompanhou 113 mulheres grávidas que usaram cimetidina e não evidenciou aumento da taxa de malformações congênitas, quando comparadas ao grupo-controle.¹⁶

Alguns estudos realizados em ratos com exposição prolongada à cimetidina mostraram um atraso no desenvolvimento da próstata e vesícula seminal, anormalidades no desenvolvimento dos testículos e atraso na maturação sexual da prole masculina, mas esse efeito não foi observado em humanos.

Ranitidina

A ranitidina é usada para o tratamento da úlcera péptica e refluxo gastroesofágico. A ranitidina atravessa a placenta por difusão passiva e acumula-se no líquido amniótico.¹⁷

Os estudos mais recentes feitos sobre o uso de ranitidina durante a gestação concluíram que não há aumento no risco de malformações congênitas. Foram acompanhadas 335 gestantes que foram expostas à ranitidina, a maioria durante o primeiro trimestre, e não foi detectado aumento do risco teratogênico.¹⁶ Foi observado, entretanto, um aumento do número de bebês prematuros, porém, as causas não estão claras. Acredita-se que possa ser devido à doença gastrointestinal da mãe.

BLOQUEADORES H₃

Há poucos estudos sobre os receptores H₃ e seus antagonistas. Sabe-se que têm propriedades sedativas no sistema nervoso central, inibem a secreção de ácido gástrico, causam broncodilatação e interferem na vasoconstrição simpática, inibindo a liberação de noradrenalina.

Os agonistas do receptor H₃ são extremamente seletivos, e as funções desse receptor nos diferentes tecidos e órgãos ainda estão sendo estudadas.

Atualmente os bloqueadores do receptor H₃ estão disponíveis apenas para fins de pesquisa, nenhum foi aprovado pela FDA para uso clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol*, 1997, 14:119-24.
2. Heinonen O, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Publishing Sciences Group, 1977.
3. Briggs G, Freeman R, Yaffe. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 5th ed. Williams & Wilkins, 1998.
4. Czeizel AE, Vargha P. A case control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2005, 271:113-18.
5. Parkin DE. Probable Benadryl withdrawal manifestations in newborn infant. *J Pediatr*, 1974, 85:580.
6. Serreau R, Komihá M, Blanc F, Guillot F, Jacqz-Aigrain E. Neonatal seizures associated with maternal hydroxyzine hydrochloride in late pregnancy. *Reprod Toxicol*, 2005, 20(4):573-4.
7. Benson C., Bens on R.C. Hydroxyzine-meperidine analgesia and neonatal response. *Am J Obst Gynecol*, 1962, 84:37-43.
8. Einars on A, Bailey B, Jung G, Spizzirri JD, Baillie M, Koren G: Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997, 78:183-6.
9. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, Moerman L, Arnon J, Wajnberg R, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratidine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2003 Jun, 111(6):1239-43.

10. Källen B, Otterblad Olausson P. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations: does loratadine cause hypospadias? *Int J Risk Safety Med*, 2001, 14:115-9.
11. Kallen B, Mottet I. Delivery outcome after the use of meclizine in early pregnancy. *Eur J Epidemiol*, 2003, 18(7):665-9.
12. Almeida RG, Massoco CO, Spinosa HS, Bernardi MM. Perinatal astemizole exposure in the rat throughout gestation: Long-term behavioral and anatomic effects associated with reproduction. *Comp Biochem Physiol*, 1996, 114:123-127.
13. Pastuzak A, Schick B, D'Alimonte D, Donnenfeld A. The safety of astemizole in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 98:748-50.
14. Schick B, Hom M, Librizzi R, Arnon J, Donnenfeld A. Terfenadine (Seldane) exposure in early pregnancy. *Teratology*, 1994, 49:417.
15. Mazzotta P, Magee L. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs*, 2000, 59:781-800.
16. Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O, Mastroiacovo P, Schaefer C, Vial T et al. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H2-blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services. *Reprod Toxicol*, 2005, 19(4):453-8.
17. Armentano G, Bracco PL, Di Silverio C. Ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 1989, 16(4):130-3.

FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS NA GESTAÇÃO

GREYCE BERTON
ANGÉLICA SAUTHIER
LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI
DANIEL TORNAIM SPRITZER

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O uso de psicofármacos durante a gestação apresenta tanto ao clínico como à gestante, um dilema complexo. Estudos epidemiológicos mostram uma alta prevalência de doenças psiquiátricas em mulheres durante a idade fértil. Estima-se que cerca de 50% das gestações não são planejadas. Sabe-se que aproximadamente 35% das mulheres, em culturas ocidentais, fazem uso de psicofármacos durante a gestação.¹

Os estudos disponíveis na literatura até o momento são bastante heterogêneos, no que se refere à metodologia utilizada, geralmente têm pequenos números amostrais e muitos fatores de confusão associados (uso de múltiplos fármacos, por exemplo).

Outro fator que influencia a tomada de decisão é a gravidade da doença psiquiátrica materna e os riscos que a ausência de tratamento acarreta para a própria gestante e o bebê. Uma vez que nenhuma conduta é absolutamente livre de risco, é indispensável que essas decisões clínicas sejam tomadas em conjunto com a paciente, seu companheiro e, muitas vezes, com a família destes.

O Quadro 1 resume os estudos e a segurança do uso de psicotrópicos durante a gravidez.

O objetivo do tratamento durante a gestação é limitar a exposição aos psicofármacos pelo uso da mínima dose possível e do menor número possível de medicações, enquanto se consegue manter a saúde mental.

Quadro 1 – Informações sobre a segurança do uso de medicamentos e substâncias na gestação, em ordem alfabética

Nome da substância	Uso durante a gestação	Uso durante a lactação
Ácido valproico	Potencial teratogêno, requer avaliação individual do caso	Seguro
Amitriptilina (e outros antidepressivos tricíclicos)	Sem relatos de teratogênese, mas potencial de irritabilidade transitória no recém-nascido, se usada no final da gravidez	Seguro
Carbamazepina	Risco de 1% para defeitos de fechamento de tubo neural, mas considerada um dos anticonvulsivantes de escolha em monoterapia	Seguro
Diazepam	Evitar, potencial de efeitos adversos no recém-nascido	Evitar, potencial de efeitos adversos no recém-nascido
Fluoxetina	Sem relatos de teratogênese, possíveis riscos quando usada no terceiro trimestre, avaliar risco-benefício individualmente. É o ISRS de escolha durante a gravidez	Compatível
Haloperidol	Sem relatos de teratogênese ou outros efeitos adversos	Avaliar risco-benefício individualmente, monitorizar efeitos de sedação no recém-nascido
Lamotrigina	Sem evidências de teratogenicidade. Anticonvulsivante de escolha na gravidez	Seguro
Lítio	Potencial teratogêno, requer avaliação individual do caso, requer monitorização de níveis séricos	Usar apenas em caso de necessidade comprovada, requer monitorização de níveis séricos na mãe e no bebê

continua

continuação

Nome da substância	Uso durante a gestação	Uso durante a lactação
Paroxetina	Possível risco de cardiopatia congênita; riscos neonatais quando usada no terceiro trimestre. Evitar na gestação	Junto com a sertralina, é o ISRS de escolha na amamentação
Sertralina	Sem relatos de teratogênese, possíveis riscos quando usada no terceiro trimestre, avaliar risco-benefício individualmente	Junto com a paroxetina, é o ISRS de escolha na amamentação
Venlafaxina	Sem relatos de teratogênese ou outros efeitos adversos, avaliar risco-benefício individualmente	Sem relatos de efeitos adversos

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos são as drogas prescritas com mais frequência para mulheres em idade reprodutiva. Como classe, são divididos de acordo com sua meia-vida em: benzodiazepínicos de longa (diazepam, clordiazepóxido), média (clonazepam, lorazepam) e curta ações (alprazolam, midazolam, oxazepam).

Uma possível associação dos benzodiazepínicos com fissuras lábio-palatinas é ainda controversa, mas existe consenso de que, se verdadeiro, este risco é praticamente idêntico ao da população em geral. O diazepam é o medicamento do qual se dispõe mais dados na literatura sobre efeitos na gravidez, e serve como parâmetro para esta classe de medicamentos.

Efeitos adversos neonatais são observados para todos os medicamentos dessa classe, quando usados no terceiro trimestre de gravidez. O uso de doses altas por tempo prolongado pode levar ao aparecimento neonatal de sintomas de abstinência (hipertonia, hiper-reflexia, irritabilidade, inquietação, choro inconsolável, tremores de extremidades, bradicardia, cianose, dificuldade de sucção, apneia, diarreia, vômitos e restrição de crescimento), que podem aparecer em poucos dias ou até 3 semanas após o nascimento e durar por alguns meses. Se usada próximo ao parto pode levar a síndrome “*floppy baby*”, que consiste em hipotonia, hipotermia, letargia, depressão respiratória e dificuldades de alimentação.²

Preferir o uso de medicações que tenham meia-vida curta e sem metabólitos ativos, como o lorazepam. O alprazolam deve ser usado como segunda opção, porcausar uma síndrome de abstinência mais intensa.

Na lactação, deve-se fazer uso de doses baixas e por períodos curtos. A utilização de medicações de meia-vida longa tem sido associado à maior incidência de síndrome “*floppy baby*”.

Outros ansiolíticos

Buspirona

Os poucos estudos existentes não parecem associar o uso de buspirona a aumento na incidência de defeitos congênitos.

Zolpidem

Não há evidências sobre seu risco de teratogenicidade. Sabe-se que pode ocasionar síndrome de abstinência e instabilidade de temperatura.

Zopiclona

Seu uso deve ser evitado devido a ausência de estudos sobre sua segurança na gestação.

DEPRESSÃO E ANTIDEPRESSIVOS

Ao contrário do que se imaginava anteriormente, a gestação não garante que a mulher esteja livre de sintomas depressivos.³ Estudos mostram que até 10-20% das gestantes apresentam quadro depressivos clinicamente significativos.⁴ Pesquisas iniciais sugerem que, se não tratada, a depressão pode levar a complicações gestacionais e perinatais importantes, como abortamento, sangramento uterino, restrição de crescimento, trabalho de parto prematuro, prematuridade, baixo peso ao nascimento, baixos escores de Apgar.^{5,6} Uma possível explicação é a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal decorrente do estresse da depressão materna. Além disso, o não tratamento durante a gestação pode levar a um risco aumentado de depressão puerperal, com seus bem conhecidos prejuízos na relação mãe-bebê.⁷

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADT)

Os ADT têm sido prescritos para tratamento da depressão em gestantes há mais de 40 anos. Os estudos realizados com grande número de fetos expostos no primeiro trimestre não demonstraram aumento na incidência de defeitos congênitos, ou mesmo alterações no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e na inteligência dessas crianças. Observou-se, porém, nos recém-nascidos, alguns sintomas que podem ser considerados característicos de síndrome de abstinência a estas medicações, tais como tremores, irritabilidade, taquipneia, cianose e cólica.^{8,9}

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)

Desta classe de medicamentos, a fluoxetina é o fármaco mais bem pesquisado. Estudos com números acima de 5.000 crianças expostas durante a gestação, não demonstram aumento na taxa de malformações congênitas maiores ou outras complicações, em comparação com a população geral pelo uso de ISRS no primeiro trimestre de gravidez.¹⁰

Uma única exceção parece ser a paroxetina. O próprio fabricante emitiu um alerta sobre um possível aumento de defeitos cardíacos em fetos expostos (*GlaxoSmithKline*; http://www.gsk.ca/en/health_info/PAXIL_PregnancyDHCPL_E-V4.pdf). Isso contradiz os estudos epidemiológicos prévios, dificultando uma conclusão sobre a existência de uma relação causal entre o uso de paroxetina e o aumento nos defeitos congênitos cardiovasculares.

Um estudo publicado recentemente aponta para uma possível associação do uso de ISRS com hipertensão pulmonar persistente no neonato, mas somente quando usados após a 20ª semana de gestação. Neste grupo de medicamentos, a fluoxetina foi o medicamento que menos risco apresentou para esse desfecho.¹¹

Efeitos negativos neurocomportamentais a longo prazo não têm sido observados. Entretanto, observou-se a ocorrência de efeitos neonatais transitórios leves, após a exposição aos inibidores da recaptação da serotonina no final da gestação. Estes efeitos incluem sinais de alteração de sistema nervoso central (tremores, irritabilidade, hiper-reflexia, alteração de sono, choro excessivo), alterações motoras (aumento de tônus muscular), respiratórias e gastrintestinais, normalmente são leves e desaparecem em 2 semanas.¹²

Em conclusão, não existe evidência de risco de defeitos congênitos associados ao uso de antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina durante o primeiro trimestre de gravidez. Uma possível exceção pode ser a paroxetina, que em alguns estudos mostra um risco discretamente maior de defeitos congênitos cardíacos (defeitos septais).

Há evidências de síndrome de abstinência neonatal, como dificuldades respiratórias, irritabilidade, letargia e tremores. Alguns relatos mostram que a paroxetina está associada, com mais frequência, à ocorrência desses sintomas do que os demais IRSS. Há evidências de que os IRSS, quando usados no terceiro trimestre, podem acarretar um risco aproximadamente 6 vezes maior de ocorrer hipertensão pulmonar persistente neonatal. Entretanto, como este risco na população em geral é baixo (1 a 2 neonatos por mil nascimentos) o risco absoluto seria de 6 a 12 por mil nascimentos, ou seja em torno de 1%). Entretanto, como este é um quadro neonatal muito grave, até que surjam novas evidências na literatura, recomenda-se que o uso de IRSS, na segunda metade da gravidez, seja evitado sempre que possível.

Dentre todos os IRSS, o mais estudado e de maior segurança na gravidez ainda é a fluoxetina, inclusive quanto ao risco de hipertensão pulmonar persistente neonatal.

Pela maior comprovação de sua segurança, a fluoxetina é o ISRS de escolha na gestação, e a paroxetina deve ser evitada.

Na lactação, há evidências de que a sertralina tenha a menor taxa de concentração no leite materno. Recomenda-se, para qualquer antidepressivo utilizado, que os horários de amamentação sejam adaptados para minimizar a exposição do bebê à droga.

Outros antidepressivos

Os inibidores da monoamina oxidase (MAO) devem ser evitados na gestação pois podem levar à crise hipertensiva.

Estudos com a bupropiona não demonstraram aumento de defeitos congênitos na prole exposta.

Existem poucos dados sobre a segurança reboxetina, mirtazapina, trazodona, não havendo evidência comprovada de segurança em seu uso.

DOENÇA BIPOLAR E ESTABILIZADORES DE HUMOR

Carbonato de lítio

Os relatos iniciais do *National Register Lithium Babies* associando o uso do lítio na gestação a aumento muito importante na frequência de defeitos congênitos cardíacos (principalmente anomalia de Ebstein) datam do início dos anos 1970. Hoje, no entanto, sabe-se que com exceção da eletroconvulsoterapia, o lítio é a opção de primeira linha (não necessariamente primeira escolha) para o tratamento da doença bipolar na gravidez.

Os achados atuais apoiam uma associação entre o uso de lítio durante o primeiro trimestre e anomalia de Ebstein entre 0,05 e 0,1%.¹³

Por outro lado, o uso do lítio no período final da gravidez pode resultar em toxicidade do recém-nascido, incluindo cianose, hipotonia, bradicardia entre outros. A maioria desses efeitos tóxicos é autolimitada, desaparecendo até a completa excreção renal da droga, no período de 1 a 2 semanas.

Durante a gestação, a taxa de filtração glomerular aumenta e o clearance de creatinina praticamente dobra. Isto leva a uma excreção mais rápida de lítio, que se não tiver suas doses aumentadas poderá perder eficácia, aumentando o risco de recaída.

Recomendações

1. Planejar a gestação: em casos de transtorno leve e em remissão, pode-se considerar a possibilidade de diminuir a medicação e retirá-la antes da concepção. Quando ocorrem formas mais graves da doença, ou a retirada da medicação

acarreta recidiva dos sintomas de tal maneira que possam existir riscos para a mãe e o feto, a medicação deve ser continuada na mínima dose eficaz. Se possível, deve-se optar pela monoterapia.

2. Evitar descontinuação abrupta: o uso lítio não deve ser interrompido em menos de 3 a 5 dias.
3. Caso o lítio não seja interrompido, ou seja reiniciado após o primeiro trimestre, sugere-se controle mensal de litemia, eletrólitos e provas de função da tireoide.
4. Deve-se ter cuidado para evitar o tratamento parcial dos sintomas, pois expõe o feto à medicação e também à doença materna.
5. Mulheres expostas ao lítio no primeiro trimestre devem fazer ultrassom de nível II, entre 16 e 18 semanas de gestação, para verificar o desenvolvimento do coração.

O uso do lítio na lactação tem sido categoricamente desencorajado em relatos prévios e é considerado contraindicado pela Academia Americana de Pediatria. Os níveis séricos de lítio em bebês amamentados ao seio varia entre 10 e 50% do nível sérico materno. Outro estudo mostra que a concentração de lítio no leite é de aproximadamente 50% da litemia materna. Uma vantagem do lítio é que a hidratação pode reduzir rapidamente o nível sérico da medicação, além disso, os efeitos colaterais são facilmente reconhecidos.

ANTICONVULSIVANTES

Diversos anticonvulsivantes têm sido empregados como estabilizadores de humor. Tanto a carbamazepina como o ácido valproico estão associados à ocorrência de defeitos de fechamento de tubo neural com riscos de aproximadamente 0,5 a 1% para a carbamazepina e 2% para o ácido valproico. O ácido valproico, todavia, pode estar associado também a uma síndrome teratogênica mais ampla e não deve ser considerado de primeira linha para tratamento de transtorno bipolar na gravidez.¹⁴

Até o momento a lamotrigina parece ser isenta de riscos teratogênicos ou neurocomportamentais.¹³

Para maiores detalhes à respeito de anticonvulsivantes na gestação ver Capítulo 13.

O uso de ácido fólico periconcepcional na dose de 4,0 mg/dia é importantíssimo na redução dos riscos de defeitos congênitos, especialmente os defeitos de tubo neural.

ELETROCONVULSOTERAPIA (ECT)

A ECT é um procedimento que consiste na indução de convulsões generalizadas com duração limitada, por meio de passagem de corrente elétrica pelo cérebro. Seu exato

mecanismo de ação ainda é desconhecido. Está indicada em quadros graves, com risco importante, no qual se necessita uma resposta clínica rápida, ou em casos de resposta inadequada às medicações.

Existem mais de 300 trabalhos publicados sobre ECT durante a gestação, sem evidência de teratogênese. As orientações para minimizar os riscos do ECT incluem: 1. posicionar a paciente em decúbito lateral esquerdo, 2. monitorizar o feto e útero, 3. limitar a exposição a agentes anticolinérgicos.

Não há evidência de que a ECT precipite o trabalho de parto nem há efeitos descritos de longo prazo sobre o feto.

PSICOSE, ESQUIZOFRENIA E ANTIPSIÓTICOS

Estudos apontam que mulheres com esquizofrenia têm maior número de gestações não planejadas que mulheres sadias. Uma metanálise mostrou associação entre esquizofrenia e nascimento de filhos com baixo peso e condições neonatais precárias. Um estudo dinamarquês encontrou aumento de parto prematuro, baixo peso ao nascimento e de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. Além disso, observa-se que mulheres esquizofrênicas têm maior prevalência de tabagismo, uso de álcool e outras drogas. Sintomas psicóticos podem prejudicar a capacidade das mulheres em obter cuidados pré-natais e aumenta o risco de comportamentos impulsivos e perigosos (Patton et al, 2002).

Antipsicóticos típicos

Dividem-se em alta e baixa potências, sendo o haloperidol o principal representante da primeira classe e a clorpromazina, o da segunda. São os antipsicóticos mais estudados, e as pesquisas disponíveis evidenciam a segurança dessas medicações, quando utilizadas em doses baixas na gestação (Patton et al, 2002). Porém, quando doses altas são utilizadas por períodos prolongados, pode-se observar sintomas extrapiramidais transitórios nos recém-nascidos. Em contrapartida, a descontinuação abrupta pouco tempo antes do parto pode aumentar o risco de descompensação materna nas semanas seguintes.

O haloperidol pode ser preferido em relação à clorpromazina por não possuir efeitos anticolinérgicos, hipotensores e anti-histamínicos.

Com relação à lactação, apesar dos estudos mostrando que a concentração dos antipsicóticos no leite materno é muito baixa (1-3%), há relatos de atraso em alguns índices de desenvolvimento psicomotor aferidos aos 12 e 18 meses, em crianças cujas mães estavam fazendo uso de doses altas de antipsicóticos dessa classe. Por falta de

outros estudos, recomenda-se ter cautela com o uso na lactação devido aos achados anteriormente descritos.

Muitas vezes, os antipsicóticos causam efeitos colaterais parkinsonianos, que podem ser minimizados com o uso de medicações anticolinérgicas. A mais utilizada em nosso meio é o biperideno, sobre o qual não se dispõe de estudos que garantam sua segurança na gestação. Aconselha-se que seja evitado durante o primeiro trimestre, sendo seu uso posterior avaliado de acordo com o risco/benefício. Não se sabe também se é excretado no leite materno.

Os antipsicóticos típicos são relativamente bem estudados e os dados não indicam teratogenicidade. Os dados na literatura são mais limitados quanto aos antipsicóticos atípicos, e existem estudos colaborativos em andamento.

ANTIPSIÓTICOS ATÍPICOS

São medicações introduzidas no mercado mais recentemente cuja segurança de uso ainda não está completamente estabelecida. Incluem-se neste grupo, a risperidona, a olanzapina, a clozapina, a quetiapina, a ziprasidona e o aripiprazol. Não existem suspeitas de que causem malformações maiores. Neste caso, exposições inadvertidas ocorridas no início da gravidez não constituem motivo de maior preocupação, mas em casos em que se pode planejar o tratamento durante a gravidez, a recomendação é a de uso dos antipsicóticos tradicionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Austin MPV, Mitchell PB. Psychotropic medications in pregnant woman: treatment dilemmas. *MJA*, 1998, 169:428-431.
2. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatric Services*, 2002, 53:39-47.
3. Lewellyn A, Stowe ZN, Strader Jr JR. The Use of lithium and management of woman with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59 (suppl 6):57-64.
4. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59 (suppl 2):18-25.
5. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry*, 2004, 49:726-35.
6. Ryan D, Milis L, Misri N. Depression during pregnancy. *Can Fam Physician*, 2005, 51:1087-93.
7. Patton SW, Misri S, Corral MR, Perry KF, Kuan AJ. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in woman with schizophrenia: evaluating the risk. *Can J Psychiatry*, 2002, 47:959-65.
8. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63:42-54.
9. Nonacs R, Cohen LS. Depression during pregnancy: diagnosis and treatment options. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63:24-30.

10. Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007, 79(4): 310-8.
11. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*, 2006, 354:579-87.
12. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, Wisner KL. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA*, 2005, 293:2372-83.
13. Ward S, Wisner KL. Collaborative management of women with bipolar disorder during pregnancy and postpartum: pharmacologic considerations. *J Midwifery Womens Health*, 2007, 52:3-13.
14. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol*, 2005, 18:135-40.

ANTICONVULSIVANTES

CRISTINA BERGAMASCHI

INTRODUÇÃO

Em sua maioria, as mulheres com epilepsia, que engravidam, terão uma gravidez sem complicações, gerando crianças normais. Porém, o risco de que convulsões e drogas anticonvulsivantes possam prejudicar o embrião/feto é uma grande preocupação. Os potenciais efeitos adversos dessas drogas incluem crescimento intrauterino restrito, dismorfias, malformações e atraso no desenvolvimento pós-natal.¹ Vários estudos já demonstraram um aumento de 2 a 3 vezes no risco de defeitos congênitos entre os filhos de mulheres expostas.^{4,6} Além disso, há estudos que sugerem que a taxa de malformações entre a prole de mulheres com epilepsia não tratadas é similar à de indivíduos-controle, sem epilepsia.^{1,2} Apesar de ser inquestionável o fato de os anticonvulsivantes, como grupo, terem potencial efeito teratogênico, faltam dados conclusivos sobre o efeito da toxicidade de cada um, especialmente dos novos anticonvulsivantes. Assim, cada caso deve ser avaliado individualmente no intuito de obter uma relação risco-benefício favorável à mãe e ao bebê. A estratégia de tratamento atual baseia-se no fato de que convulsões são mais prejudiciais à mãe e ao feto do que os próprios fármacos, podendo causar abortamento, hemorragia intracraniana fetal, prematuridade ou outras consequências deletérias. Assim, o objetivo do tratamento é manter a epilepsia sob controle, especialmente convulsões do tipo tônico-clônico, utilizando anticonvulsivantes que minimizem os efeitos adversos tanto para a mãe como para o feto.

Assim, preconiza-se que:

- se estabeleça o tratamento antes da concepção;
- se os anticonvulsivantes forem necessários, utiliza-se monoterapia;
- se escolha a terapia mais efetiva para o tipo de epilepsia;
- se utilize a menor dose efetiva.⁴

Estudos sugerem um padrão distinto de malformações em crianças de mães com epilepsia associado ao uso de anticonvulsivantes na gravidez.² Assim, foram descritos quadros clínicos diversos, que variam conforme o fármaco empregado.

ANTIEPILÉPTICOS CLÁSSICOS

Fenitoína (fenil-hidantoína)

Eficaz em todos os tipos de convulsões parciais e tônico-clônicas, mas não nas crises de ausência.⁷ Na gestação, o volume de distribuição da droga está aumentado, de maneira que pode haver necessidade de doses mais altas. É uma das drogas anticonvulsivantes com maior risco para malformações congênitas maiores⁶ e, na maioria dos estudos, está entre as drogas com maior potencial teratogênico, quando utilizada em politerapia¹³. Está associada a um padrão de malformações conhecido como síndrome da fenitoína fetal (SFF), que se caracteriza por dismorfias faciais (hipertelorismo, microftalmia, pregas epicânticas, ptose palpebral, orelhas anormais e com implantação baixa, fendas labial e palatina) e dois dos seguintes achados: restrição de crescimento pré ou pós-natal, retardo mental, hipoplasia ungueal e de falanges distais e malformações maiores.¹⁰ É importante ressaltar que não está estabelecido o quanto dessas malformações pode ser considerado efeito direto da fenitoína. A toxicidade materna induzida pela fenitoína pode também estar associada ao aumento de malformações na prole (efeito indireto), assim como a própria epilepsia já foi relatada como sendo geneticamente ligada a algumas malformações menores que ocorrem na SFF.

A síndrome tem uma prevalência estimada de 10 a 30% na prole de mães em uso de 100-800 mg/kg de fenitoína durante o primeiro trimestre. A droga também está associada a outras malformações como hérnia inguinal e hipospádia.² Está descrita também uma maior ocorrência de distúrbios de desenvolvimento nas crianças expostas, com um risco de até 11%.¹² Porém, os dados relativos aos desenvolvimentos neural e comportamental são limitados. Em estudos com ratos, doses subteratogênicas produzem alterações neurocomportamentais, tais como disfunção vestibular, hiperatividade e déficits de aprendizagem e memória. Tais doses atingem uma concentração plasmática de fenitoína comparável àquela encontrada em humanos.¹⁰

Atualmente, o mecanismo de ação, responsável pelos efeitos adversos da fenitoína sobre o feto, mais aceito é a geração de espécies reativas intermediárias a partir da fenitoína, levando à toxicidade fetal.¹⁹ Também há outros mecanismos propostos como a diminuição plasmática de ácido trans e 13-cis-retinoico²⁰ e estresse oxidativo mediado pela fenitoína, causando metabolismo anormal de várias enzimas.²¹

Vários estudos têm levantado a hipótese da exposição pré-natal à fenitoína ter potencial oncogênico, independentemente da presença de SFF. Foram observados linfangioma,¹⁴ linfoma linfoblástico,¹⁵ neuroblastoma,^{16,17} tumor melanocítico da infância;¹⁸ porém, não existem estudos controlados sobre o tema, apenas relatos de casos.

Os recém-nascidos expostos à fenitoína na vida intrauterina podem apresentar hipoprotrombinemia e hemorragia por deficiência de vitamina K. A administração de vitamina K intramuscular nos neonatos pode prevenir essa complicação.

Carbamazepina

Atualmente é considerada o fármaco de escolha para o tratamento de convulsões parciais e tônico-clônicas, além de ter bom efeito como estabilizador do humor. O UK Registry, que analisou cerca de 4.000 gestantes portadoras de epilepsia, apontou uma taxa de malformações de 2,3% para a carbamazepina.²⁸ Além disso, está associada a um risco estimado em 1% para defeitos de fechamento de tubo neural (DFTN), como meningomielocelo e espinha bífida.^{2,8,13} Por isso, sugere-se que as mulheres em tratamento com carbamazepina façam suplementação com ácido fólico, a fim de prevenir a ocorrência de defeitos de tubo neural.

Há uma taxa maior de malformações maiores, microcefalia, restrição de crescimento, quando comparada com controles.² Porém, entre os anticonvulsivantes é o que apresenta menor risco de malformações maiores.⁶

Aparentemente, essa medicação não está associada a retardo mental ou comprometimento neurocomportamental. Estudo relacionando exposição pré-natal à carbamazepina, em doses terapêuticas, em ratos com desenvolvimento comportamental não demonstrou prejuízo cognitivo.²² Assim, entre os anticonvulsivantes tradicionais ela parece ser o de menor risco e é tida como medicamento de escolha, em monoterapia, para controlar a epilepsia na gestação.⁸

Ácido valproico

É eficaz no tratamento das crises de ausência, mioclônicas, parciais e tônico-clônicas. Determina um risco de até 3% para DFTN (30 vezes maior do que nos não expostos), mais especificamente espinha bífida com meningomielocelo.⁸ O UK Registry encontrou uma taxa de malformações de 5,9% (28), e em alguns estudos esta chega a ser de 9,7%.⁴

Além de DFTN, outras malformações estão associadas ao uso dessa medicação, como defeitos do SNC, microcefalia, anomalias cardíacas e faciais e retardo mental. A síndrome do valproato fetal (SVF) já foi descrita em humanos, apresentando muitas características semelhantes às da SFF, incluindo restrição do crescimento intrauterino, dismorfias faciais e defeitos cardíacos e de membros. Além disso, existe um risco maior de complicações perinatais.⁹

A maioria dos estudos, apesar de serem prospectivos e com relativo baixo poder estatístico identificam o valproato como o fármaco de maior potencial teratogênico entre a classe de anticonvulsivantes. Esse risco é associado principalmente ao uso de doses acima de 800-1.000 mg/dia.¹ Também existem evidências que sugerem que crianças expostas intraútero ao valproato possuem maior dificuldade de aprendizagem na escola, quando comparadas às crianças expostas a outros anticonvulsivantes.⁴ Foi demonstrado que crianças expostas ao ácido valproico possuem menor QI verbal, quando comparadas às não expostas, expostas à carbamazepina ou à fenitoína.¹ Assim, a maioria dos estudos sugere evitar o valproato, como tratamento de primeira linha para epilepsia, em mulheres em idade fértil.

Fenobarbital

Agente eficaz nas convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais, além de anticonvulsivante, pode ser usado como sedativo ou hipnótico. Sua eficácia, baixa toxicidade e baixo custo fazem dele um importante agente para esses tipos de epilepsia. No entanto, seus efeitos sedativos e sua tendência a alterar o comportamento reduziram sua utilização como agente primário.⁷

Evidências atuais não sugerem comprometimento intelectual ou outras sequelas neurocomportamentais em indivíduos expostos ao fenobarbital, quando comparados aos controles,^{1,22} ao contrário do que se acreditava anteriormente. Porém, as estimativas disponíveis sugerem um risco aumentado de malformações maiores em fetos expostos ao fenobarbital, quando comparados aos controles⁶ e maior taxa de desfechos desfavoráveis.² De 4,13% a 6,5%¹ das gestações expostas ao uso crônico desse anticonvulsivante resultam no nascimento de um bebê com malformações. Dentre elas, destacam-se tetralogia de Fallot, hidronefrose, ducto arterioso patente, fenda palatina, hipospádia. Além disso, há um risco maior de complicações neonatais, como a síndrome de abstinência neonatal, caracterizada por hiperatividade e tremores.

Foi observada hipoprotrombinemia com hemorragia em recém-nascidos de mães que receberam fenobarbital durante a gestação. A vitamina K é eficiente no tratamento ou na profilaxia desses desfechos.

DROGAS ANTIAUSÊNCIA

Trimetadiona

Seu uso na gestação é fortemente contraindicado devido à sua associação com um quadro muito grave. O padrão de malformações é denominado síndrome da trimetadiona fetal (STF) e consiste em restrição de crescimento pré e pós-natal, anomalias cardíacas, retardo mental, microcefalia, ptose palpebral, sobranceiras em forma de V, prega epicântica, estrabismo, orelhas displásicas e com baixa implantação, fendas labial e palatina, dentes irregulares, prega simiesca e anomalias renais. A estimativa de risco da STF é de até 83% (baseada apenas em relatos de caso) e o risco de morte neonatal ou na infância chega a 30%. Além disso, há um risco maior de complicações perinatais.⁷ É difícil estimar o verdadeiro risco teratogênico desse fármaco, entretanto há consenso de que o risco é alto.

Etossuximida

A etossuximida forma, juntamente com o ácido valproico, a base do tratamento das epilepsias generalizadas do tipo ausência. Essa droga mostrou-se teratogênica em vários modelos animais, ocasionando anomalias de esqueleto, sistema nervoso central, olhos e membros. No entanto, seu real efeito em humanos é de difícil avaliação devido ao pequeno número de casos estudados, o que provavelmente se deve ao fato das síndromes de ausência serem mais características da infância do que da idade adulta.

Existem 10 relatos de anomalias associadas à exposição intrauterina à etossuximida, incluindo ducto arterioso patente, fenda palatina e hidrocefalia; no entanto, não parece haver nenhum padrão consistente de malformações entre esses casos. Além disso, em uma série de 57 pacientes expostas foram observadas apenas duas malformações (metatarso varo e pé torto congênito), número compatível com a frequência da população. Assim, ainda que seus riscos não estejam bem elucidados, a etossuximida parece ser a droga de escolha para o tratamento de crises do tipo ausência durante a gestação, especialmente ao serem considerados os riscos bem estabelecidos do tratamento com outras drogas, tais como ácido valproico e trimetadiona. É importante lembrar que, assim como ocorre com outros anticonvulsivantes, existe relato de que a etossuximida possa causar hemorragia espontânea no recém-nascido por distúrbios de coagulação.

NOVOS ANTICONVULSIVANTES

Lamotrigina

A lamotrigina é útil para a monoterapia e como adjuvante terapêutico para as convulsões parciais e tônico-clônicas secundariamente generalizadas em adultos, sendo con-

siderada tratamento de primeira ou segunda linha. Estudos demonstram eficácia semelhante da lamotrigina à carbamazepina no tratamento da epilepsia recém-diagnosticada, sendo a lamotrigina mais bem tolerada⁷ e o risco de malformação similar.²⁴

Dentre os novos anticonvulsivantes, é o que mais possui dados na literatura. As evidências apontam que o uso desse fármaco na gravidez é relativamente seguro, sendo o menos teratogênico dos anticonvulsivantes.²³ Na maioria dos estudos, a taxa de malformações é em torno de 2%.

No UK Registry, a taxa de malformações encontrada foi de 2,1%.²⁸ Um grande estudo, que analisou 414 mulheres em uso de lamotrigina na gravidez, encontrou uma taxa de malformações de 2,9% para monoterapia e 2,7% para lamotrigina + outro anticonvulsivante com exceção do valproato.²⁶ Quando a lamotrigina é utilizada em conjunto com o ácido valproico, essa taxa sobe para 12,5%. Outro estudo não encontrou nenhuma malformação com a lamotrigina utilizada em monoterapia.²⁷

Em relação às malformações encontradas na monoterapia, malformações esofágicas, fenda palatina e malformações de membros. Em relação à politerapia foram relatados vários tipos de malformações, principalmente cardíacas.^{23,26}

Oxcarbazepina

A oxcarbazepina é um análogo da carbamazepina. Novo anticonvulsivante indicado para tratamento de convulsões parciais com ou sem crises generalizadas em monoterapia²⁵ ou para auxiliar nas convulsões parciais em crianças de 4-16 anos.⁷ É o único dos novos anticonvulsivantes aprovado pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para o uso como monoterapia em pacientes com diagnóstico recente de epilepsia. Portanto, estabelecer a segurança desse fármaco na gravidez é vital.

Em estudo analisando 248 mulheres grávidas em uso de oxcarbazepina, sendo 61 politerapia, foi encontrada uma taxa de malformações de 2,4% na monoterapia com oxcarbazepina. Já na politerapia com esse fármaco, a taxa de malformações foi de 6,6%.²⁵ Assim, comparadas com a população normal, mulheres recebendo tratamento com oxcarbazepina em monoterapia não parecem ter risco aumentado de malformações. O fabricante encontrou apenas 5 malformações em 360 mulheres que fizeram uso da medicação durante a gravidez, não encontrando risco significativo.

Malformações cardíacas são descritas, tanto no monoterapia quanto na politerapia,^{23,25} além de hidronefrose na politerapia com vigabatrina.²⁵

Gabapentina

Utilizada para convulsões parciais com ou sem generalização secundária, dores neuropáticas e transtorno bipolar. As amplas aplicações desse novo anticonvulsivante ex-

pandem a gama de pacientes que pode ser exposta, sendo necessário o conhecimento dos efeitos da gabapentina. Sabe-se que ela tem boa eficácia, segurança e tolerabilidade, porém faltam estudos controlados sobre sua segurança na gestação.

Dados fornecidos pelo fabricante mostraram que, em modelos animais, foram encontrados defeitos de ossificação e hidronefrose em animais expostos a doses equivalentes ou maiores que a dose máxima em humanos. Por outro lado, um estudo posterior não observou nenhum desses efeitos em doses comparáveis, mesmo nos casos em que foi observada toxicidade materna. Em relação aos efeitos em humanos, existem dois relatos de associação entre o uso de gabapentina e holoprosencefalia e não formação de canal auditivo. No entanto, ambas as pacientes usavam outras drogas e não há como estabelecer uma associação causal.

Uma análise de 48 gestações expostas à gabapentina demonstrou que as taxas de complicações maternas, parto cesáreo, aborto, baixo peso ao nascimento e malformações foram similares aos encontrados na população geral. Dentre essas 48 gestações foram encontradas 3 malformações (6,8%), porém nenhuma delas estava sendo submetida à monoterapia com gabapentina. Foram descritas uma hipospádia (gabapentina + valproato), uma criança que nasceu apenas com um rim (gabapentina + fenobarbital) e uma malformação menor (gabapentina + lamotrigina) em que a criança tinha uma malformação do canal externo da orelha esquerda e remanescentes branquiais.³⁰

Topiramato

Não existem estudos publicados sobre o potencial teratogênico dessa droga. No entanto, dados do fabricante apontam que estudos em camundongos mostraram aumento de malformações em doses a partir de 20% da dose utilizada em humanos. As anomalias mais observadas foram malformações craniofaciais. Em ratos, também se observou aumento na incidência de baixo peso (em baixas doses) e diminuição de membros (em doses supraterapêuticas), e em coelhos houve aumento na incidência de morte fetal. O conjunto desses dados aponta para uma possibilidade concreta de que a droga tenha efeitos teratogênicos; entretanto, não existem estudos em humanos. Por outro lado, o uso de outro dicarbamato, o felbamato, não parece estar associado a aumento de malformações; no entanto, o uso da droga foi suspenso pela FDA, em 1994, devido à sua associação com anemia aplástica.

Vigabatrina

A vigabatrina (γ -vinil-GABA) age inibindo a GABA-aminotransferase e elevando os níveis de ácido γ -aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central.

Estudos em camundongos mostraram um aumento de malformações cranianas e onfalocelê após a exposição a altas doses da droga. Em relação a estudos em humanos, a droga é capaz de atravessar a barreira placentária, e existem pelo menos dois relatos de caso associando o uso da droga com malformações (hérnia diafragmática e hipospádia, respectivamente). No entanto, não existem dados suficientes para que se estabeleça qualquer associação causal.

Além disso, estudos em animais sugeriram que o aumento nos níveis de GABA produzido pelo fármaco seria capaz de inibir o pico de hormônio luteinizante (LH) e a ovulação, causando infertilidade. No entanto, não existem estudos sobre este efeito em humanos.

Levetiracetam

Anticonvulsivante eficaz no tratamento de convulsões parciais refratárias. Dados na literatura, especialmente estudos controlados, sobre a segurança do fármaco na gravidez são escassos. Sabe-se que em modelos animais a droga é teratogênica, causando alterações esqueléticas durante a organogênese. Porém, essas alterações foram descritas após os ratos terem sido expostos ao levetiracetam em uma concentração 12 vezes maior do que a máxima recomendada para seres humanos.

Uma série de casos de 3 gestantes expostas durante toda a gravidez à monoterapia com levetiracetam indicou desfechos favoráveis, não sendo descritas malformações ou alterações neurocomportamentais.²⁸

OUTRAS DROGAS

Primidona

Esta droga é um desoxibarbítico eficaz nas convulsões tônico-clônicas generalizadas e convulsões parciais simples e complexas. A primidona é metabolizada em fenobarbital, podendo no entanto controlar crises refratárias a este último. Em camundongos, a droga é capaz de provocar defeitos como fenda palatina e malformações oculares e esqueléticas, primariamente em doses elevadas. Em humanos, existem alguns relatos de caso de ocorrência de uma síndrome semelhante à da fenitoína fetal na prole de gestantes expostas unicamente à primidona. Além disso, uma análise de 147 relatos de caso mostrou 24 casos de anomalias, ainda que somente a incidência de fenda palatina (6 casos) estivesse significativamente acima da média da população. Outro estudo, no entanto, mostrou aumento na incidência de malformações com o uso de primidona associada a outras drogas,

mas não com o seu uso isolado. De qualquer forma, recomenda-se cautela com o uso dessa droga na gestação, até porque, além de seu questionável potencial teratogênico, ela pode ocasionar síndrome de abstinência e distúrbios de coagulação no recém-nascido, semelhantemente ao que ocorre com o fenobarbital.

Acetazolamida

Esta droga, um inibidor da anidrase carbônica, pode eventualmente ser usada no tratamento de algumas formas de epilepsia. Em animais, seu uso em altas doses foi associado a defeitos de membros, geralmente limitados ao hemitórax direito, devido a aumento na pressão parcial de dióxido de carbono (CO₂). Em humanos, no entanto, existe apenas um relato de caso antigo que sugere associação da droga com um caso de teratoma sacrococcígeo; no entanto, a associação causal é extremamente discutível. De maneira geral, estudos subseqüentes de maior porte, com monitorização de mais de 1.000 pacientes, não sugeriram qualquer associação da droga com a ocorrência de malformações. Assim, seu uso na gestação parece seguro, ainda que seja pouco frequente devido à eficácia reduzida da droga e a rápida indução de tolerância a seus efeitos.

Benzodiazepínicos

Alguns benzodiazepínicos podem eventualmente ser utilizados para o tratamento de algumas formas de epilepsia, como o clonazepam, flunitrazepam, diazepam e lorazepam (os últimos dois para estados epiléticos). Vide Capítulo 12.

CONCLUSÃO

Acredita-se que as crises convulsivas sejam mais prejudiciais ao feto do que a própria medicação, e apesar de estudos encontrarem um aumento de quase 3 vezes no risco de malformações maiores entre as mulheres em uso de anticonvulsivantes,⁶ opta-se por tratar a gestante pelo risco de hipoxemia placentária e traumatismos. A politerapia foi associada a aumento na taxa de malformações congênitas, anomalias cardiovasculares e microcefalia, comparada a mulheres sem epilepsia.^{3,6} Apesar do risco das convulsões não estar bem definido opta-se por tratar a mãe, mesmo com estudos inconclusivos.⁶

Estudos sugerem que a ocorrência de convulsões anteparto não aumente o risco de pré-eclâmpsia, partos prematuros, mortes neonatais e gemelares. As mulheres com epilepsia não apresentam um risco elevado de complicações obstétricas, desde que coerentemente avaliadas e medicadas durante o período pré-concepcional, gravidez e parto.³

Observações importantes devem ser feitas quanto à interferência de diversos anti-convulsivantes no metabolismo da vitamina K e quanto ao seu antagonismo ao ácido fólico. Para tanto, recomenda-se uma suplementação periconcepcional com ácido fólico (4 mg/dia) e utilização de vitamina K (10 mg/dia por via oral) no final da gestação,^{7,8} apesar de estudo não encontrar evidência de aumento de sangramento e hemorragia neonatal em crianças que foram expostas intraútero a anticonvulsivantes.⁵ É importante ressaltar também que a gravidez altera a farmacocinética de diversas drogas anticonvulsivantes, devendo-se então controlar o tratamento por monitorização da concentração sérica dos fármacos utilizados.

Ainda não se sabe qual é o melhor anticonvulsivante para cada paciente, nem como dosá-lo, e quais medidas devem ser tomadas para minimizar os riscos tanto maternos como fetais. Porém, sabe-se que a monoterapia é o esquema mais adequado e a carbamazepina é o fármaco de escolha. No entanto, o tratamento com outros anticonvulsivantes é justificável, se necessário para o controle das crises. Recebendo o tratamento adequado, mais de 90% das mulheres terão filhos normais.

Finalmente, é importante lembrar que o controle ultrassonográfico deve ser utilizado em gestantes utilizando antiepilépticos para descartar a possibilidade de malformações, tais como defeitos do tubo neural. Além disso, a dosagem de α -fetoproteína no soro materno ou no líquido amniótico deve ser feita rotineiramente nestas gestantes⁸

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol*, 2005, 18:135-140.
2. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*, 2001, 344:1132-8.
3. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: An obstetric perspective. *Am J Obst Gynecol*, 2003, 190: 371-9.
4. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward Fetal and Maternal Health: The Challenge of Treating Epilepsy in Pregnancy. *Epilepsia* 2004; 45(10): 1171-5.
5. Choulika S, Grabowski E, Holmes L. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant woman taking anticonvulsants? *Am J Obst Gynecol*, 2004, 190:882-3.
6. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, et al. Pregnancies of Women with Epilepsy: A Population-Based Study in Iceland. *Epilepsia*, 1998, 39(8):887-892.
7. Macnamara JO. Fármacos Eficazes no Tratamento da Epilepsia. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AF. Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.
8. Peres RM, Schüler-Faccini L, Sanseverino MTV. Drogas teratogênicas. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA. *Rotinas em Obstetrícia*. 5 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006.
9. Schüler L, Sanseverino MTV, Souza CM, Giugliani R. Fármacos e Gestação. In: Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional*. 2 ed. Guanabara-Koogan, 1998.
10. Adams J, Vorhees CV, Middaugh LD. Developmental neurotoxicity of anticonvulsants: Human and animal evidence on phenytoin. *Neurotoxicology and Teratology*, 1990, 12(3):203-214.

11. Lyon HM, Holmes LB, Huang T. Multiple congenital anomalies associated with in utero exposure of phenytoin: possible hypoxic ischemic mechanism? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2003, 67(12):993-6.
12. Gaily E, Granstrom ML, Hiilesmaa V, Bardy A. Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. *J Pediatr*, 1988, 112:520-9.
13. Canger R, Battino D, Canevini MP et al. Malformations in Offspring of Women with Epilepsy: A Prospective Study. *Epilepsia*, 1999, 40(9):1231-6.
14. Khetarpal R, Halwai G, Marwaha RK, et al. Retro-peritoneal cystic lymphangioma in association with fetal hydantoin syndrome. *Indian J Pediatr*, 1999, 66(2):294-7.
15. Murray JC, Hill RM, Hegemier S, Hurwitz RL. Lymphoblastic lymphoma following prenatal exposure to phenytoin. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1996, 18(2):241-3.
16. Koren G, Demitrakoudis D, Weksberg R, et al. Neuroblastoma after prenatal exposure to phenytoin: cause and effect? *Teratology*, 1989, 40(2):157- 62.
17. Al-Shammri S, Guberman A, Hsu E. Neuroblastoma and fetal exposure to phenytoin in a child without dysmorphic features. *Can J Neurol Sci*, 1992, 19(2):243-5.
18. Jimenez JF, Seibert RW, Char F, et al. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy and fetal hydantoin syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1981,3(1): 9-5.
19. Finnel RH, Buehler BA, et al. Clinical and experimental studies kinking oxidativ e metabolism to phenytoin-induced teratogenesis. *Neurology*, 1992, 42(4):25-31.
20. Fex G, Larsson K, Andersson A et al. Low serum concentration of all-trans and 13-cis retinoic acids in patients treated with phenytoin, carbamazepine and valproate. Possible relation to teratogenicity. *Arch Toxicol*, 1995, 69(8):572- 4.
21. Liu CS, Wu HM, Kao SH, Wei YH. Phenytoin-mediated oxidative stress in serum of female epileptics: a possible pathogenesis in the fetal hydantoin syndrome. *Hum Exp Toxicol*, 1997, 16(3):177-81.
22. Shankaran S, Papiule LA, Wright LL et al. Neurodevelopmental outcome of premature infants after antenatal phenobarbital exposure. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187:171-7.
23. Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hans en B, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand*, 2004, 109:9-13.
24. Crawford P. Best Practice for the Management of Women with Epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(9):117-124.
25. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin*. 2005, 21(5):693-701.
26. Tennis P, Eldridge RR. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia*, 2002, 43:1161-7.
27. Vajda F, Lander C, O'brien T et al. Australian pregnancy registry of woman taking antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2004, 45:1466.
28. Russell AJ, Craig JJ, Morrison P, Et AL. U.K. Epilepsy and pregnancy group. *Epilepsia*, 2004, 45:1467.
29. Long L. Levetiracetam monotherapy during pregnancy: a case series. *Epilepsy Behav*, 2003, 4:447-8.
30. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav*, 2003, 4: 310-7.

ANTICOAGULANTES NA GESTAÇÃO

RITA DE CÁSSIA SANTOS DE AZAMBUJA

INTRODUÇÃO

Anticoagulação *versus* gravidez é uma associação que, frequentemente, suscita dilema à beira do leito, uma vez que significa reprogramar a fisiologia da coagulação em busca do ponto de equilíbrio entre os riscos de tromboembolismo materno e os de hemorragia, inerente ao anticoagulante, conjugado aos diversos momentos da gestação, do parto e do puerpério.¹ A frequência destas patologias em mulheres em idade reprodutiva e a importância de sua possível repercussão justificam a necessidade do estudo da segurança do uso dos fármacos anticoagulantes na gestação.

De modo geral, pode-se afirmar que na gestante existe um risco 6 vezes maior de ocorrência do tromboembolismo venoso² e que a TVP incide em 1 a 2 casos por 1.000 gestações.³ Depois da toxemia gravídica, a embolia pulmonar é a causa mais comum de mortalidade materno-fetal, com uma taxa variável de 15 a 25% das pacientes com a doença não tratada, resultando em 12 a 15% de óbitos. Com uma terapêutica apropriada, a incidência de embolismo pulmonar na gestante cai para 4,5%, com uma redução na taxa média de mortalidade para 0,7%.⁴

RISCO TROMBOEMBÓLICO E OBRIGATORIEDADE DA ANTICOAGULAÇÃO

O potencial tromboembólico está centrado, habitualmente, nas circunstâncias antecedentes e seguintes à concepção, com grande possibilidade de agravamento devido às particularidades inerentes à gravidez, como as hematológicas, mecânicas e hormonais, entre outras (Quadro 1). A anticoagulação a ser considerada durante o ciclo gravídico-puerperal teria duas divisões no que se refere ao período de uso (Quadro 2):¹

Quadro 1 – Fatores da gravidez que predispoem ao tromboembolismo.

Reológico	Aumento da concentração dos fatores V, VI, VII, IX e X Aumento na atividade plaquetária Aumento na síntese de fibrinogênio
Mecânico	Redução do retorno venoso
Hormonal	Modificação da complacência arterial
Outros	Parto cesáreo Obesidade Repouso prolongado Pré-eclâmpsia Infecções

Adaptado de Garcia AA, Franco RF, 2005.

Quadro 2 – Principais indicações cardíacas de anticoagulação na gravidez.

Permanente	Alto risco	Prótese valvar mecânica
	Menor risco	Fibrilação arterial permanente Antecedente tromboembólico
Transitória	Obrigatória	Trombose venosa profunda: tratamento e prevenção Cardioversão elétrica
	Discutível	Cardiomiopatia dilatada Insuficiência cardíaca congestiva Cardiopatias congênitas cianóticas Trombo intracavitário Repouso prolongado

Adaptado de Garcia AA, Franco RF, 2005.

USO DE ANTICOAGULANTES NO CICLO GRAVÍDICO-PUERPERAL

Dois tipos de anticoagulantes são mais utilizados: as heparinas e os anticoagulantes orais. As heparinas têm ação imediata após a administração, baseada na inibição da trombina e do fator X ativado, catalisando a reação dos mesmos com a antitrombina III (AT-III), enquanto que os anticoagulantes orais (cumarínicos) têm sua ação mais lenta, inibindo a síntese dos fatores vitamina K dependentes, agindo como antagonistas competitivos da vitamina K, (fatores II, VII, IX e X).^{5,6}

Heparina

A heparina é um mucopolissacarídeo anticoagulante.⁷ É uma mistura de grandes moléculas polares, tendo alto peso molecular e, pelo seu grande tamanho, não cruza a barreira placentária ou é excretada no leite materno. A existência de uma substância ligadora de heparina na placenta, que impediria sua passagem, também já foi proposta.⁸

Estudos em animais não indicam que o uso de heparina durante a gestação esteja associado com efeitos teratogênicos.⁸ O uso de heparina em gestações humanas foi associado a aumento da incidência de abortos espontâneos,^{9,10} perdas fetais e prematuridade.¹¹ Entretanto, a alta incidência de desfechos adversos associados à terapia com heparina pode ser devida ao uso frequente deste fármaco em gestações com condições que estão independentemente associadas a desfechos adversos e por relatos de prematuridade não complicada. Depois de excluir estas causas, a incidência de desfechos adversos após a terapia com heparina foi similar à observada na população não tratada.¹² Segundo um estudo canadense, a terapia a longo prazo com heparina estaria associada, ainda, à hemorragia materna e, raramente, à osteoporose sintomática.¹³

A heparina não fracionada subcutânea em doses ajustadas é uma abordagem aceitável para a profilaxia na mulher grávida com anticorpos antifosfolípídios e antecedentes de trombose venosa.⁶

Para a prevenção e tratamento de tromboembolismo venoso, a heparina é o anticoagulante de escolha pela sua segurança e eficácia bem estabelecidas.¹⁴

Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

A despolimerização química e enzimática da heparina produz as heparinas de baixo peso molecular (por ex., enoxaparina, dalteparina), que retêm os efeitos antitrombóticos, mas apenas alguns dos efeitos anticoagulantes da heparina.¹⁵ As vantagens da HBPM sobre a heparina não fracionada (HNF) são a superioridade quanto à biodisponibilidade (100% *vs.* 30%), a vida média após a aplicação (2h *vs.* até 60 min), a absorção por via subcutânea (100% *vs.* variável) e a menor incidência de trombocitopenia (0% *vs.* 2,7%). Contudo, limitações ao seu uso incluem a neutralização inadequada pelo sulfato de protamina e o alto custo.¹⁴ O uso das HBPM durante a gestação pode ser mais vantajoso por causa de sua meia-vida mais longa que a da convencional, o que pode permitir dose única diária, além de reduzir a necessidade de monitorizar o efeito anticoagulante e diminuir a trombocitopenia induzida pela heparina. Seu uso parece também estar associado à diminuição do risco de osteoporose provocada pela heparinização a longo prazo.¹⁵

Estudos em animais mostram que não ocorre passagem transplacentária de heparinas de baixo peso molecular.^{16,17}

Em um estudo japonês realizado em ratos, altas doses de enoxaparina não causaram efeitos fetais adversos.¹⁷ Em um estudo com 69 gestações tratadas com esta

droga, ocorreram 5 abortos precoces, 4 perdas fetais no segundo trimestre e 7 partos prematuros.¹⁸ Os autores sugeriram que os desfechos adversos podiam ser devidos à síndrome antifosfolipídios, que foi a razão do tratamento em pelo menos algumas das mulheres. Outro estudo mais recente, que acompanhou 604 mulheres em 624 gestações tratadas com enoxaparina observou uma taxa de defeitos congênitos de 2,5%, o que é o esperado para espécie humana¹⁹ e não se observou um padrão característico de anomalias que sugerisse teratogenicidade.

Em 2002, o Committee on Obstetrics Practice do American College of Obstetricians and Gynecologists revisou o assunto e publicou um artigo de posição assegurando que a enoxaparina pode ser usada durante a gravidez com segurança fetal.²⁰ Idealmente, a partir do resultado positivo do teste de gonadotrofina coriônica (bHCG), faz-se a substituição da varfarina sódica pela enoxaparina, em uso permanente, com doses ajustadas, de acordo com o coagulograma nas situações de alto risco e em doses menores nas de menor risco. A paciente deve receber informações objetivas de como proceder diante da eventualidade de sangramento vaginal, hematoma espontâneo ou dor no baixo ventre.²¹

Cumarínicos

Os derivados cumarínicos são agentes anticoagulantes oralmente ativos. A varfarina é certamente o mais usado fármaco do grupo, já que os outros membros são mais tóxicos e de uso pouco seguro.²²

Os derivados cumarínicos cruzam a barreira placentária e são potencialmente teratogênicos, especialmente no primeiro trimestre.²² A extensa literatura sobre o assunto aponta como maiores problemas a embriopatia (síndrome da varfarina fetal), defeitos do sistema nervoso central, aborto espontâneo, natimortalidade, prematuridade e hemorragias.²³ As principais anomalias associadas à exposição no primeiro trimestre da gestação (síndrome da varfarina fetal) são defeitos esqueléticos, incluindo hipoplasia nasal (por falha no desenvolvimento do septo nasal) e condrodysplasia punctata (calcificações puntiformes das epífises ósseas). A ponte nasal mostra-se deprimida resultando em um nariz de aparência plana.²³ A hipoplasia nasal pode ser severa e, se associada a atresia de coanas, pode requerer intubação e suporte ventilatório.²⁴ Os pontilhados epifisários são achados radiológicos que aparentemente se resolvem, à medida que as epífises se calcificam, entretanto a hipoplasia de membros, envolvendo primariamente a porção distal dos dedos, pode ser encontrada em cerca de um terço das crianças portadoras de embriopatia por varfarina. Outras anomalias associadas à síndrome são anomalias oftálmicas (cegueira, atrofia óptica, microftalmia), especialmente quando a droga também é usada no segundo e terceiro trimestres. Pode ocorrer, ainda, peso ao nascimento abaixo do percentil 10 para a idade gestacional (restrição de crescimento intrauterino), retardo mental, convulsões, escoliose, anomalias do sistema nervoso central, perda auditiva, e, mais raramente, cardiopatia congênita.^{23,24}

O mecanismo proposto para as anomalias ósseas e cartilaginosas induzidas pela varfarina envolve a inibição da vitamina K epóxido redutase. As anomalias estariam mais associadas à deficiência da vitamina K extra-hepática, que impede a formação normal das proteínas da matriz óssea.²⁵ Segundo modelos animais, a administração de vitamina K não preveniria a ocorrência das anomalias.²⁶ Alguns relatos de caso sugerem que a exposição à varfarina durante a gestação levaria, também, à hérnia diafragmática²⁶ e malformações renais e do trato urinário.²⁷

O período crítico de exposição que resulta na síndrome da varfarina fetal é entre a sexta e a nona semanas de gestação, e todos os casos relatados foram expostos pelo menos durante um a parte desse período.²³

Por sua possível embriotoxicidade durante todos os estágios da gestação, considera-se o uso de anticoagulantes cumarínicos contraindicado durante a gestação. Se a condição materna requer anticoagulação, o uso de heparina do início da sexta até a décima segunda semana de gestação, e novamente próximo ao termo, pode diminuir o risco de desfechos adversos para o feto.²²

A exposição a cumarínicos após o primeiro trimestre aumenta o risco de defeitos do sistema nervoso central (agenesia do corpo caloso, malformações tipo Dandy-Walker, atrofia cerebelar média, encefalocele) provavelmente causados por micro-hemorragias dos tecidos neuronais^{11,23,28-31} e pelos baixos estoques de vitamina K.^{31,32}

Há a possibilidade de ocorrência de hemorragia neonatal se a varfarina for administrada à gestante próximo ao termo.²³

Mulheres com história de doença tromboembólica ou válvulas cardíacas artificiais geralmente requerem terapia com anticoagulantes por tempo prolongado e esta população de pacientes costuma ter gestações mais complicadas a despeito da classe de anticoagulante usada.²⁷

Apesar de haver um consenso de que a heparina e, talvez, o dextran 70, são os anticoagulantes de escolha para gestantes com doença tromboembólica,²² estes agentes podem não ser tão efetivos quanto os cumarínicos no controle das complicações trombóticas em pacientes com próteses de válvulas cardíacas.²⁷ Então, para essas pacientes, o uso de anticoagulantes cumarínicos tem sido recomendado por alguns autores, exceto entre a 6^a e a 12^a semana de gestação, quando a teratogenicidade de varfarina é bem estabelecida.^{11,27} Deve-se reconhecer, contudo, que crianças expostas, antes ou depois do período crítico, apresentam outro padrão de anomalias congênitas, mas sua relação com a varfarina ainda não está estabelecida.²³

Várias séries de casos foram publicadas na literatura em relação aos efeitos da exposição gestacional à varfarina, tanto de efeitos adversos a curto prazo (malformações), como a longo prazo (déficit neuropsicomotor). Para todos os casos, somente cerca de 70% das gestações resulta em neonatos normais. A incidência da síndrome da varfarina fetal (SWF) chega a ser superior a 25% ou mais em algumas séries.³²

O uso de varfarina e anticoagulantes relacionados durante a gravidez aumenta o risco de malformações estruturais e outros desfechos adversos na gestação. É possível que baixas doses de varfarina estejam associadas a menor risco, mas a substituição por heparina durante a gravidez parece ser a melhor alternativa.³²

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia AA, Franco RF. Anticoagulação, gravidez e cardiopatia. Uma tríade, três domínios e cinco momentos. Arq. Bras. Cardiol, 2005, 84(1).
2. Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WB, Rollo HA. Doenças Vasculares Periféricas. 3 ed. Trombofilias Adquiridas. 2002, p. 1397-05.
3. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. Lancet, 1999, 345:1258-65.
4. Bates SM, Ginsberg JS. Diagnosis of Deep Vein Thrombosis during Pregnancy. In: Ginsberg J, Kearon C, Hirs h J. Critical Decisions in Thrombosis and Hemostasis. Ontario: BC Decker Inc, 1998, 32-86.
5. Silveira, PRM. Trombose venosa profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos. J Vas Br, 2002, 1(1): 65-70.
6. Kutteh VW, Ermel LD. A Clinical Trial for the Treatment of Antiphospholipid Antibody-Associated recurrent Pregnancy Loss with Lower Dose Heparin and Aspirin. Am J Repr Immun, 1996, 35:402-7.
7. Uszynski M. Heparin Neutralization by an Extract of the Human Placenta: Measurements and the Concept of Placental Barrier to Heparin. Gynecol and Obst Invest, 1992, 33:205-8.
8. Lehrer SB, Becker BA. Effects of Heparin on Fetuses of Pregnant Rats and Rabbits. Teratology, 1974, 9:A26.
9. Lee P-K et al. Combined Use of Warfarin and Adjusted Subcutaneous Heparin During Pregnancy in Patients with an Artificial Heart Valve. J Am Col Cardiol, 1986, 8:221-24.
10. Hall JG et al. Maternal and Fetal Sequelae of Anticoagulation during Pregnancy. Am J Med, 1980, 68:122-40.
11. Ginsberg JS, Hirsh J. Anticoagulants during Pregnancy. Ann Rev Med, 1989, 40:79-86.
12. Ginsberg JS et al. Risks to Fetus of Anticoagulant Therapy during Pregnancy. Thromb Haemost, 1989, 61:197-203.
13. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P et al. Low-Molecular-Weight Heparin During Pregnancy and Delivery: Preliminary Experiences with 41 Pregnancies. Obstetrics and Gynecology, 1996, 87:380-3.
14. Ginsberg JS, Hirsh J. Optimum Use of Anticoagulants in Pregnancy. Drugs, 1988, 36(4):505-12.
15. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Toulemonde F. Low Molecular Weight Heparin (CY216) Does Not Cross The Placenta During the Third Trimester of Pregnancy. Thromb Haemost, 1987, 57:234.
16. Matzsch T, Bergqvist D, Bergqvist A et al. No Transplacental Passage of Standard Heparin or an Enzymatically Depolymerized Low Molecular Weight Heparin. Blood Coagulation Fibrino, 1991, 2:273-8.
17. Hatakeyama Y, Sunaga M. Study of the Effects of Enoxaparin Sodium on Reproduction by Intravenous Administration Before and During the Early Stages of Pregnancy in Rats! Jitchunken Zenrinsho Kenkyu Ho, 1991,17:115-25.
18. Nelson-Piercy C, Letsky EA, De Swiet M. Low-Molecular-Weight Heparin for Obstetrics Thromboprophylaxis: Experience of Sixty-Nine Pregnancies in Sixty-One Women at High Risk. Am J Obst Gynecol, 1997, 176:1062-8.
19. Lepercq et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of Enoxaparin safety in 624 pregnancies. BJOG, 2001, 1134-40.
20. ACOG. Safety of Lovenox in Pregnanc y. Obstet & Gynecol, 100:845-6.
21. O'reilly R. Anticoagulant, Antithrombotic, and Thrombolytic Drugs in: Gilman AG et al (eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th ed. New York: MacMillan Publ Co, 1980. p. 1359.

22. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to fetal and Neonatal Risk*, Fifth Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, p. 223-9.
23. Pauli RM, Haun J. Intrauterine effects of Coumarin Derivatives. *Dev Brain Dysfunction*, 1993, 6:229- 47.
24. Pauli RM. Mechanism of Bone and Cartilage Maldevelopment in the Warfarin Embryopathy. *Pathology and Immunopathology Research*, 1988, 7:107-12.
25. Howe AM, Webster WS. The Warfarin Embryopathy: a Rat Model Showing Maxillonasal Hypoplasia and Other Skeletal Disturbances. *Teratology*, 1992,46:379-90.
26. Czeizel A, Kovacs M. A Family Study of Congenital Diaphragmatic Defects. *American Journal of Medical Genetics*, 1985, 21:105-15.
27. Iturbe-Alessio I et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med*, 1986, 315:1390-3.
28. Berkowitz RL et al. *Handbook of Prescribing Medications During Pregnancy*, Second Edition. Little, Brown & Co. Boston/Toronto, 91&144.
29. Pati S, Helmbrecht GD: Congenital schizencephaly associated with in utero warfarin exposure. *Reprod Toxicol*, 1994, 8:115-20.
30. Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ et al: Teratogen update: Fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology*, 2002, 66:127-140.
31. Ville Y, Jenkins E, Shearer MJ et al: Fetal intraventricular haemorrhagia and maternal warfarin. *Lancet*, 1993, 341:1211.
32. Reproductive Toxicology Center. Disponível em: www.reprotox.org.

ANTI-HIPERTENSIVOS E ANTIARRÍTMICOS

MÁRIO TREGNAGO BARCELLOS
CAMILA JANKE LOPES
OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS

INTRODUÇÃO – ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS NA GESTAÇÃO

A gestação traz consigo alterações na hemodinâmica da mulher. É, por definição, um período de sobrecarga crônica de volume, na qual a hipervolemia se deve à retenção ativa de sódio e água secundária à ativação do sistema renina-angiotensina. O início da expansão de volume plasmático se dá ao redor da quinta semana da gestação e se mantém até aproximadamente a metade do período gestacional, quando alcança quase 2 vezes o volume pré-gravídico. Associado a essas adaptações de volume, ocorre um fenômeno de vasodilatação sistêmica.¹

A pressão arterial não foge à regra das alterações hemodinâmicas. Durante o primeiro e o segundo trimestre da gestação, a pressão arterial sistólica pode tanto se manter como cair, enquanto a pressão diastólica pode cair de 10 a 15 mmHg. Já no terceiro trimestre, os níveis pressóricos sobem até retornarem ao patamar anterior à gravidez. No decorrer do trabalho de parto, a pressão sistólica tem uma elevação de 15 a 20 mmHg e a diastólica de 10 a 15 mmHg; essas alterações e sua intensidade dependem da intensidade da contração uterina e está associada à ansiedade, à posição da mulher e à dor do processo.²

Nesse capítulo, discutiremos as alterações não fisiológicas que podem ocorrer no período gestacional. Sendo a hipertensão prevalente em 10% das gestações,³ permanecendo como maior causa de mortalidades materna e fetal, a importância desse tema é indiscutível dentro da prática médica. Uma coorte brasileira de 2001 com quase 5.000

gestantes identificou problemas no controle pressórico em mais de 7% das gestações, constituindo fatores de risco a idade mais avançada, a raça negra e a obesidade.⁴ Abordaremos, enfim, o caráter de segurança do uso dos medicamentos anti-hipertensivos, as contraindicações e os possíveis riscos ao bem-estar fetal.

FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS

Metildopa

Antagonista adrenérgico que age por meio de bloqueio central, é considerado por muitos o medicamento de escolha para o controle dos níveis pressóricos durante a gestação⁵⁻⁹ pelo seu histórico de uso sem restrições e sem causar prejuízos à saúde fetal. Já a Revisão Cochrane¹⁰ recente, contudo, encontrou como única diferença em desfecho na comparação de diversos anti-hipertensivos no tratamento de hipertensão leve a moderada (pressão arterial sistólica entre 140 e 169, pressão arterial diastólica entre 90 e 109) um risco maior de morte fetal associado ao uso de metildopa (14 estudos, 1.010 gestantes, risco relativo de 0,49, NNT 45). A literatura recente, entretanto, continua colocando a metildopa como agente de primeira escolha, alertando apenas para a possibilidade de efeito sedativo e para a contraindicação de uso em mulheres com história passada de depressão, pelo risco elevado de depressão pós-parto.¹¹ Pode apresentar rebote na retirada. É um anti-hipertensivo de efeito leve, não indicado para o tratamento de hipertensão grave.¹²

Clonidina

Agente anti-hipertensivo com ação no centro vasomotor do cérebro, inibindo a atividade simpática periférica,⁹ não tem associação com indução de malformações ou embriotoxicidade nas doses habituais.¹³ Estudos clínicos envolvendo mais de 200 gestantes que receberam clonidina para o tratamento de hipertensão, durante o segundo e o terceiro trimestre, não indicaram ligação com efeitos adversos significativos nos recém-nascidos expostos. Hipertensão neonatal transitória foi relatada entre recém-nascidos de mulheres tratadas com clonidina nas fases finais da gestação, mas tal complicação parece ser incomum. Por ter havido um caso de defeitos múltiplos em um recém-nascido de mãe exposta à clonidina durante a gestação, alguns autores já chegaram a considerar seu uso como relativamente contraindicado. Outra preocupação diz respeito à possível teratogenicidade comportamental da clonidina, a qual surgiu com dados indicando um excesso de hiperatividade e distúrbios do sono em crianças expostas na fase pré-natal à droga.¹⁴

Antagonistas dos canais de cálcio

Agem por meio de bloqueio dos canais de cálcio e subsequente relaxamento da musculatura lisa da parede arteriolar e diminuição da resistência vascular periférica.⁹ São divididos em duas subclasses: os diidropirimidínicos (anlodipina, nifedipina, nitrendipina, nicardipina, felodipina, entre outros) e os não diidropirimidínicos (diltiazem e verapamil).⁹

Apesar de não haver evidências sobre efeitos adversos graves dos diidropirimidínicos durante a gestação, a nifedipina, a nicardipina e a nimodipina não são consideradas seguras para uso, pelo fato de estudos em animais terem demonstrado potencial teratogênico. Em estudo prospectivo multicêntrico acerca do potencial risco de teratogenicidade, envolvendo os bloqueadores do canal de cálcio em fetos expostos aos mesmos durante o primeiro trimestre, não houve aumento no número de malformações maiores, em comparação com o grupo-controle; entretanto, observou-se um aumento no número de nascimentos prematuros, o que resultou em tendência de maior ocorrência de baixo peso ao nascer no grupo tratado com bloqueadores do canal de cálcio.¹⁵

Anlodipina

Com base em estudos animais experimentais, não é esperado que esse antagonista do cálcio aumente o risco de anormalidades congênitas. Os relatos de caso em humanos geralmente consideram antagonistas de cálcio como um grupo, não havendo estudos controlados acerca do risco de anlodipina e seu uso em gestantes¹⁶.

Nifedipina

Não causa redução do fluxo sanguíneo uterino.¹⁷ Não há relatos sobre a segurança de uso em humanos de representantes individuais dessa classe de medicamentos, o que mantém seu uso em tratamento crônico de longa duração indefinido, apesar de serem comprovadamente eficazes em reduzir a pressão arterial materna e não apresentarem efeitos adversos em uso de curta duração. Em um estudo de 78 mulheres em uso de bloqueadores de canal de cálcio (em sua maioria, nifedipina e verapamil) durante o primeiro trimestre, houve um pequeno aumento de perda fetal em relação ao grupo-controle. Os dados acerca de efeitos em humanos não são suficientes para uma estimativa adequada de risco. Na tocólise, o uso de nifedipina parece ser seguro tanto para a mãe como para o feto, segundo séries de casos existentes na literatura. O uso de doses iniciais mais baixas é sugerido para evitar efeitos rápidos após a ingestão.

Verapamil

Não houve efeitos adversos relacionados à droga em dois estudos terapêuticos que reuniram 137 mulheres hipertensas durante a gestação tratadas com

verapamil.^{18,19} Em avaliação do centro húngaro de controle de anormalidades congênitas, entre mais de 20 mil crianças nascidas com anomalias, também o uso de verapamil não esteve associado à frequência maior desses defeitos.²⁰

Betabloqueadores

Betabloqueadores agem por meio de antagonismo de receptores beta-adrenérgicos, causando redução na contratilidade miocárdica, na frequência e débito cardíacos. Há bloqueio dos receptores beta no complexo justaglomerular, reduzindo a secreção de renina e diminuindo a produção de angiotensina II circulante, contribuindo para o efeito anti-hipertensivo da droga, em adição aos efeitos cardíacos da mesma. Outros possíveis efeitos que contribuem para sua eficácia são: alteração no controle do sistema nervoso simpático, alteração da sensibilidade dos barorreceptores, alteração na função de neurônios adrenérgicos periféricos e aumento da biossíntese de prostaciclina.⁹

A revisão sistemática da literatura aponta os betabloqueadores, em casos de hipertensão leve a moderada durante a gestação, como eficazes em reduzir o risco de hipertensão grave e a necessidade de outros agentes anti-hipertensivos para o controle dos níveis pressóricos.²¹ A mesma revisão aponta a falta de dados para conclusões acerca do efeito na mortalidade perinatal ou na prematuridade. Há uma sugestão de associação de betabloqueadores (especialmente atenolol) com o aumento de bebês pequenos para a idade gestacional (PIG) e aparentemente com bradicardia neonatal, mas tais achados são sugeridos por estudos com pouco poder estatístico, não sendo definitivos. A comparação de betabloqueadores com metildopa mostrou equidade em termos de efetividade e segurança.²¹ Nenhum dos betabloqueadores estudados foi associado à teratogenicidade.

Labetalol

O betabloqueador alfa (bloqueia os receptores beta₁, beta₂ e alfa-adrenérgicos) labetalol tem a vantagem da vasodilatação. Estudo que comparou labetalol com metildopa, em hipertensão induzida pela gestação, mostrou superioridade do betabloqueador em evitar proteinúria, assim como na rapidez e eficiência do controle da pressão arterial, possuindo efeito benéfico na função renal e causando menos efeitos adversos do que a metildopa.²²

Atenolol

Há evidências de que o atenolol tem efeitos adversos na hemodinâmica fetal e uteroplacentária,⁸ assim como no crescimento fetal,²³ embora nem todos os estudos concordem com esse possível efeito adverso. Os efeitos da droga no desenvolvimento embrionário não foram estudados.

Propranolol

O propranolol não tem eficácia estabelecida no controle da hipertensão durante a gestação, existindo relatos de baixo peso ao nascer associado a seu uso.²⁴ Em estudo de caso-controle extenso, envolvendo 726 gestantes, não houve ligação com teratogenicidade.²⁵ A exposição à propranolol no período final da gestação vem sendo repetidamente associada a apneia, dificuldade respiratória, bradicardia e hipoglicemia neonatal.²⁶ Uso de propranolol em baixas doses e sua administração conjunta com hidralazina parece reduzir a incidência de retardo de crescimento intrauterino.²⁴

Metoprolol

Em estudo que comparou seu uso com o do bloqueador de canal de cálcio nicardipina, o metoprolol foi pior em termos de redução de pressão e perfil laboratorial, mas não houve diferença quanto aos desfechos neonatais.²⁷ O uso de metoprolol, em estudo caso-controle, esteve associado a baixo peso ao nascer. Um ensaio clínico controlado por placebo, no tratamento da hipertensão em gestantes, mostrou redução significativa de pressão arterial diastólica e da frequência cardíaca tanto materna quanto fetal. A exposição à droga não produziu sinais de bloqueio beta-adrenérgico nos recém-nascidos, nem baixo peso ao nascer; entretanto, não melhorou o curso clínico da gravidez e não reduziu a incidência de pré-eclâmpsia. Outros estudos também não conseguiram demonstrar restrição de crescimento intrauterino com o uso de metoprolol.

Hidralazina

É um vasodilatador direto, causando relaxamento na camada muscular lisa arteriolar.⁹ Tem sido há muitos anos a droga de escolha no tratamento de hipertensão grave durante a gestação, embora seus efeitos adversos mimetizem os sintomas de pré-eclâmpsia em deterioração, podendo confundir o diagnóstico. Em revisão da literatura sobre o tema, especialmente na comparação com outras drogas usadas no manejo agudo de hipertensão grave (nifedipina e labetalol), foi visto que a hidralazina tinha tendência a melhores resultados que o betabloqueador em termos de reduzir a persistência de níveis pressóricos elevados. Nesse mesmo quesito, porém, tinha desempenho pior que os bloqueadores de canal de cálcio. A hidralazina também esteve mais associada à hipotensão materna, cesarianas, ruptura placentária, oligúria materna, efeitos adversos na frequência cardíaca fetal e pior escore de Apgar no primeiro minuto. Adicionalmente, a hidralazina teve mais efeitos colaterais maternos e menos bradicardia neonatal que o labetalol. A heterogeneidade entre os artigos da revisão não sustenta os achados, mas fica clara a não indicação da hidralazina como fármaco de primeira escolha no tratamento de hipertensão grave durante a gestação.²⁸

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Estes agentes inibem a conversão da angiotensina I no peptídeo ativo angiotensina II. Seu uso está contraindicado no período gestacional,^{7,8} estando associados à fetotoxicidade. O maior risco ao feto aparenta estar ligado à exposição no terceiro trimestre, principalmente para os seguintes desfechos: oligodrâmnio, persistência do ducto arterioso, restrição do crescimento intrauterino, hipoplasia pulmonar, hipocalvária (ossificação incompleta do crânio fetal), displasia tubular renal fetal e insuficiência renal neonatal.¹¹ Essas anomalias do desenvolvimento foram atribuídas parcialmente a uma ação direta dos inibidores da ECA no sistema renina-angiotensina fetal e parcialmente a uma isquemia resultante de hipotensão materna e redução do fluxo sanguíneo fetoplacentário subsequente.

Antagonistas dos receptores da angiotensina II

De uso indicado geralmente quando há contraindicação ou intolerância aos inibidores da ECA, os antagonistas dos receptores da angiotensina II têm ação similar no metabolismo renal fetal e suspeitava-se que causavam as mesmas lesões fetais que os inibidores. Desde 2001, já há relatos de caso com desfechos adversos fetais de seu uso, sendo encontradas nos fetos alterações bastante parecidas com aquelas citadas anteriormente sobre os inibidores da ECA: oligodrâmnio, insuficiência renal neonatal, alterações pulmonares, persistência do ducto arterioso, entre outros.²⁹ Alguns relatos sugerem que, também para o caso dos antagonistas dos receptores da angiotensina II, o risco de anormalidades fetais está relacionado ao uso durante o terceiro trimestre. Entretanto, a recomendação é de suspensão de seu uso durante a gestação ou até naquelas mulheres que estiverem planejando uma gestação.

Diuréticos

Os diuréticos são as drogas mais usadas no controle da pressão arterial, pelo seu mecanismo inicial de contração de volume e, cronicamente, pela associação de contração de volume e redução da resistência vascular periférica.⁹ Seu uso durante a gestação ainda é controverso, pela falta de dados acerca de possíveis efeitos teratogênicos em humanos dessas drogas.

Hidroclorotiazida

Diurético tiazídico que, em estudos clínicos envolvendo mais de 5.000 gestações, não se mostrou associado a anomalias fetais. Cruza a placenta prontamente, e esteve

associado à trombocitopenia neonatal, sangramento e distúrbios hidroeletrólíticos. Há sugestão de que possam causar hiperglicemia materna. Embora o risco de hipoglicemia neonatal consequente seja baixo, é sugerida por alguns autores a monitorização de recém-nascidos para esse efeito. Acredita-se que possa reduzir a perfusão placentária e, por isso, seu uso não é recomendado durante a gestação, exceto para pacientes que estiveram usando essa droga cronicamente até o momento em que engravidaram. O uso, nesses casos, deve ser feito com doses baixas e, como no uso em qualquer paciente – mesmo não gestante –, os níveis de potássio sérico devem ser monitorizados. Tanto os tiazídicos quanto a furosemida constituem o melhor tratamento para insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar durante a gravidez.⁵

Furosemida

É um diurético de alça que tem indicação na gestação somente em casos de insuficiência cardíaca congestiva e em alguns casos de insuficiência renal crônica,⁹ pelo fato da hipovolemia induzida pelos diuréticos poder prejudicar a perfusão placentária, com efeitos adversos subsequentes para a saúde fetal.^{30,31} Há relatos de que pode aumentar a incidência de persistência do ducto arterioso em bebês prematuros com síndrome da angústia respiratória.³² A furosemida pode também se ligar à albumina e aumentar os níveis de bilirrubina livre no neonato, o que aumenta o risco de *kernicterus*.³³ Estudos sugerem também que a exposição à furosemida seja um importante fator de risco para a surdez neurossensorial, particularmente, se usada em combinação com antibióticos aminoglicosídeos.³⁴ É classificada pela *Food and Drug Administration* (FDA) como droga de classe C, ou seja, que estudos em animais demonstraram risco fetal, embora não haja estudos em humanos que comprovem tais riscos.

Espironolactona

Antagonista da ação da aldosterona. Por possuir efeito androgênico e, em estudos com animais, ter mostrado feminilização de espécimes masculinos, seu uso não é indicado. Entretanto, não há estudos em humanos que comprovem tal associação. Relatos de caso não mostram alteração do desenvolvimento em meninos expostos intraútero à droga, mas tal evidência não tem peso suficiente para tornar seu uso irrestrito.³⁵ Além disso, os riscos teóricos já citados para diuréticos tiazídicos e de alça relacionados à diminuição de perfusão placentária valem da mesma forma para a espironolactona.

Amilorida

Diurético poupador de potássio, geralmente usado em associação com tiazídicos para evitar hipocalcemia.⁹ Não há estudos maiores sobre seu uso em humanos, embora relatos de caso sem complicações já terem sido publicados.^{36,37}

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

As arritmias maternas durante a gestação têm um tratamento semelhante ao usado na população geral, porém o risco de teratogenicidade, as alterações hemodinâmicas e o efeito da droga no parto e na lactação devem ser criteriosamente avaliados. A seleção da droga antiarrítmica adequada depende da arritmia específica que a gestante apresenta e do estado cardíaco materno. Apesar de nenhuma droga ser completamente segura, a maioria é bem tolerada e têm riscos relativamente pequenos.¹³

O risco teratogênico da maioria das drogas antiarrítmicas é maior durante as primeiras oito semanas da gestação, período em que ocorre a organogênese. Após esse período o risco diminui consideravelmente, mas algumas drogas ainda podem interferir no crescimento fetal. As alterações hemodinâmicas da mãe proporcionadas pelas arritmias também representam um risco teratogênico para o feto, portanto a relação risco-benefício do tratamento deve ser bem avaliada.

Alguns agentes antiarrítmicos como o propranolol, metoprolol, digoxina e quinidina já foram bem estudados durante a gestação, eles são considerados seguros e são indicados como tratamento de primeira linha das arritmias na gravidez.³⁸

Se possível, essas drogas devem ser evitadas durante o primeiro trimestre de gestação e preferencialmente usadas somente quando houver sintomas graves ou comprometimento hemodinâmico. Quando houver falha do tratamento medicamentoso ou este for contraindicado por instabilidade hemodinâmica da paciente, a cardioversão de corrente direta pode ser usada.³⁹

Quinidina

Usado no tratamento de arritmias na gestação desde 1930, é considerada um dos antiarrítmicos mais seguros durante a gestação. A quinidina cruza a placenta humana e os níveis séricos do feto ficam semelhantes aos níveis séricos da mãe. Não foi associada a risco maior de malformações no bebê, no entanto alguns possíveis efeitos adversos foram relatados, como indução de contrações uterinas, parto prematuro e trombocitopenia neonatal. Em doses tóxicas pode provocar aborto ou lesão do VIII nervo craniano.³⁹

Alguns autores consideram a quinidina uma das melhores drogas para o tratamento de taquiarritmias fetais.

A quinidina é excretada no leite materno em quantidade insignificante.⁴⁰

Procainamida

É um anestésico local usado como antiarrítmico. Existem poucos estudos sobre os efeitos da procainamida durante a gestação. Baseado nos poucos relatos de caso é considerada uma droga segura mesmo quando usada no primeiro trimestre.³⁹

A procainamida é usada para tratar taquiarritmias maternas e fetais. Seu uso crônico, assim como em mulheres não grávidas, pode estar relacionado ao desenvolvimento de lúpus induzido por medicamento, porém essa situação reverte-se após a interrupção do fármaco.

O WHO (*Working Group on Human Lactation*) não recomenda o uso de procainamida durante a lactação. A Academia Americana de Pediatria considera a droga segura na amamentação, e com base em um relato de caso a quantidade do fármaco que é excretada no leite é insignificante.⁴⁰

Lidocaína

Anestésico local também usado no tratamento de arritmias ventriculares. A lidocaína cruza a placenta humana em quantidades significativas. Estudos em ratos não demonstraram evidências de malformações associada à lidocaína.

Estudos mostram que a exposição à lidocaína na gestação pode aumentar o tônus uterino, diminuir o fluxo sanguíneo placentário, e causar bradicardia fetal.³⁹

Dados de um estudo que acompanhou 293 mulheres expostas à lidocaína nos quatro primeiros meses de gestação e 947 mulheres expostas à lidocaína em qualquer período da gestação não mostrou um aumento da incidência de malformações congênitas.⁴¹

Um efeito indireto da lidocaína na anestesia epidural é a perda do controle da termorregulação materna e possivelmente hipertermia fetal durante o trabalho de parto prolongado.⁴²

A lidocaína é excretada no leite materno em quantidades pequenas e não se espera que cause maiores efeitos adversos.

Amiodarona

A amiodarona não deve ser usada na gestação, a menos que a arritmia materna não responda a outras drogas e cause risco de vida para a mãe. Seus metabólitos atravessam a placenta humana em grandes quantidades. Além disso, a amiodarona tem um período de ação prolongado, o que pode resultar em efeitos da droga mesmo semanas ou meses após sua interrupção. A molécula da amiodarona é similar à tiroxina e contém grandes quantidades de iodo que cruza livremente a placenta humana. O iodo tem grande afinidade com o tecido tireóideo fetal podendo causar hipotireoidismo, hipertireoidismo ou até mesmo bócio no feto.⁴³

Alguns relatos de caso descrevem outros efeitos adversos possivelmente relacionados ao uso de amiodarona na gestação como bradicardia fetal, prematuridade, retardo de crescimento intrauterino e morte fetal.^{39,44}

Um estudo de seguimento de 12 bebês expostos à amiodarona na gestação, sendo 6 deles expostos no primeiro trimestre, mostrou retardo de crescimento intrauterino ou retardo do desenvolvimento neuromotor em 4 deles.⁴³

A amiodarona é excretada no leite materno em grandes quantidades, podendo alcançar concentrações maiores que a concentração plasmática materna. Devido à possibilidade do neonato atingir concentrações terapêuticas da droga, a amiodarona não é recomendada em mulheres amamentando.⁴⁰

Adenosina

Alguns autores consideram a adenosina como primeira escolha no tratamento de taquiaritmias supraventriculares durante a gestação por ser um nucleosídeo endógeno de rápida ação, meia-vida curta e transferência placentária reduzida devido a sua rápida eliminação.

Os estudos sobre seu efeito na gestação são escassos, um estudo prospectivo de gestantes expostas a adenosina no segundo e terceiro trimestres não mostrou evidências de teratogenicidade.⁴⁵ Ao contrário do verapamil não produz alterações hemodinâmicas no feto.

Devido à meia-vida curta da droga, a adenosina pode ser usada por mulheres que estão amamentando.

Disopiramida

Deve ser evitada, pois pode provocar contrações uterinas e a experiência com essa droga ainda é limitada. Os poucos relatos de caso não sugerem risco teratogênico.

A disopiramida atravessa a placenta em concentrações baixas. A excreção de alguns metabólitos da disopiramida no leite materno pode exceder as concentrações plasmáticas maternas. Apesar de não haverem relatos de efeitos adversos em bebês amamentados por mulheres em uso dessa droga, o WHO (Working Group on Human Lactation) não recomenda o uso de disopiramida durante a lactação e orienta que, caso essa exposição ocorra, sejam supervisionados os níveis da droga no neonato. Como um dos principais metabólitos da disopiramida contém propriedades anticolinérgicas, deve-se monitorar o neonato para esse tipo de efeito.⁴⁰

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Sala C, Campise M, Ambroso G, Motta T, Zanchetti A, Morganti A. Atrial natriuretic peptide and hemodynamic changes during normal human pregnancy. *Hypertension*, 1995, 25:631-636.
2. Picon JD. Alterações hemodinâmicas da gravidez. *Rev Soc Cardiol RS*, 2005, 5:15-20.
3. Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *Hypertension*, 1993, 22:127-137.
4. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy*, 2001, 20:269-281.
5. Rombaldi AR. Anti-hipertensivos e diuréticos no ciclo gravídico-puerperal. *Rev Soc Cardiol RS*, 2005, 5:21-30.

6. Zamorski MA, Green LA. NHBPEP report on high blood pressure in pregnancy: A summary for family physicians. *Am Fam Physician*, 2001, 64:263-270.
7. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD, National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension during Pregnancy. *Hypertension*, 2003, 22:109-127.
8. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med*, 1996, 335:257-265.
9. Hardman, Joel G. Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. New Haven: McGraw-Hill, 1996.
10. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 2:CD002252.
11. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart*, 2004, 90:1499-1504.
12. Barrileaux PS, Martin Jr JN. Hypertension therapy during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 2002, 45:22-34.
13. Koren, G. *Maternal-fetal Toxicology – A Clinical Guide*. New York: M. Dekker Inc, 1994.
14. Huisjes HJ, Hadders-Algra M, Touwen BC. Is clonidine a behavioural teratogen in the human? *Early Hum Dev*, 1986, 14:43-48.
15. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174:823-828.
16. Orisakwe OE, Chilaka KC, Afonke OJ, Obi E, Ilondu N. Evaluation of the developmental toxicity of amlodipine besylate in mice. *J Health Sci*, 2000, 46:42-45.
17. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 97:122-140.
18. Orlandi C, Marlettini MG, Cassani A. Treatment of hypertension during pregnancy with the calcium antagonist verapamil. *Curr Ther Res*, 1986, 39:884-893.
19. Marlettini MG, Crippa S, Morselli-Labate AM. Randomized comparison of calcium antagonists and beta-blockers in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Curr Ther Res*, 1990, 48:684-692.
20. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*, 1997, 56:335-340.
21. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 3:CD002863.
22. el-Qarmalawi AM, Morsy AH, al-Fadly A, Obeid A, Hashem M. Labetalol vs. methyl dopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet*, 1995, 49:125-130.
23. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ*, 1990, 301:587-589.
24. Redmond GP. Propranolol and fetal growth retardation. *Semin Perinatol*, 1982, 6:142-147.
25. Czeizel A. Teratogenicity of ergotamine. *J Med Genet*, 1986, 26:69-70.
26. Prun SC et al: Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1979, 135:485-489.
27. Jannet D, Carbonne B, Sebban E, Milliez J. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol*, 1994, 84:354-359.
28. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*, 2003, 327:955-960.
29. Lambot MA. Angiotensin-II-receptor inhibitors in pregnancy. *Lancet*, 2001, 357:1619-1620.
30. Lindheimer MD, Katz AL. Sodium and diuretics in pregnancy. *N Engl J Med*, 1973, 288:891-894.
31. Christianson R, Page EW: Diuretic drugs and pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1976, 48:647-652.

32. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 1983, 308:743.
33. Turmen T, Thom P, Louridas AT, LeMorvan P, Aranda JV. Protein binding and bilirubin displacing properties of bumetanide and furosemide. *J Clin Pharmacol*, 1982, 22:551-556.
34. Rybak LP. Furosemide ototoxicity: clinical and experimental aspects. *Laryngoscope*, 1985, 95:1-14.
35. Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172:1655-1656.
36. Deruelle P, Dufour P, Magnenant E, Courouble N, Puech F. Maternal Bartter's syndrome in pregnancy treated by amiloride. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 115:106-107.
37. Al-Ali NA, El-Sandabese D, Steel SA, Roland JM. Conn's syndrome in pregnancy successfully treated with amiloride. *J Obstet Gynaecol*, 2007, 27:730-731.
38. Joglar JA, Page RL. Antiarrhythmic drugs in pregnancy. *Curr Opin Cardiol*, 2001;16:40-45.
39. Ferrero S, Colombo BM, Ragni N. Maternal arrhythmias during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2004, 269:244-253.
40. The WHO Working Group. *Drugs and Human Lactation*. New York: Elsevier, 1988.
41. Heinonen OP, Stone D, Shapiro S. *Birth defects and drugs in pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group, 1977.
42. Macaulay JH, Bond K, Steer PJ. Epidural analgesia in labor and fetal hyperthermia. *Obstet Gynecol*, 1992, 80:665-669.
43. Plomp TA, Vulmsa T, de Vijder JJM. Use of amiodarone during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1992, 43:201-207.
44. Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172:1307-1311.
45. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol*, 1995, 75:521-523.

ANTIASMÁTICOS

ELIANA SILVA MACHADO
ANDRÉ ANJOS DA SILVA

ASMA E GESTAÇÃO

A asma é uma das condições médicas mais comuns a complicar a gestação. Até 7% das gestantes podem ser afetadas pela asma. Durante o período gestacional, um terço das gestantes com asma prévia tem exacerbação da doença. A tendência das pacientes com asma grave é, provavelmente, sofrer exacerbação durante a gestação. Estudos prospectivos e retrospectivos confirmam que a asma grave ou não controlada, durante a gestação, pode ser deletéria, tanto para a mãe quanto para o feto. Dentre as complicações maternas citam-se: pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, trabalho de parto prematuro, hemorragia vaginal, placenta prévia e cesariana. Além disso, efeitos adversos incluem maior restrição do crescimento intrauterino, nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer. Por outro lado, a asma controlada adequadamente não está associada a complicações materno-fetais. Um estudo prospectivo controlado comparou 486 gestantes asmáticas com 486 gestantes-controle não asmáticas. Com exceção da hipertensão crônica, não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas em desfechos maternos ou fetais entre pacientes asmáticas e não asmáticas.¹

Asma é uma doença de inflamação crônica da via aérea e remodelamento, com episódios agudos de broncoespasmo. O tratamento da doença abrange o uso de medicação para controle da resposta inflamatória na via aérea (corticosteroides inalatórios, modificadores de leucotrienos e agonistas beta₂-adrenérgicos) e medicação usada durante as crises de broncoespasmo (budesonida, beclometasona, betametasona, flunisolida, triancinolona, salmeterol, cromolin, nedocromila, teofilina, atropina, formoterol).¹

ANTI-INFLAMATÓRIOS

Corticosteroides

Beclometasona

A teratogênese da beclometasona em camundongos e coelhos é similar àquela associada a outros corticosteroides, no que se refere ao surgimento de fendas palatina e labial. Uma revisão de estudos com corticosteroides, em humanos, concluiu não haver evidência de aumento de malformações com a administração desses agentes, mas uma possível associação com fendas palatina e labial não pode ser excluída.^{2,3} O risco da corticoterapia sistêmica, comparado ao da asma não tratada durante a gestação, é justificável no controle de crises, internações, com o uso de beclometasona inalatória, assim como de prednisona oral, pois ambas são efetivas e recomendadas no controle dos sintomas de pacientes com asma leve a moderada.⁴

Prednisona

É um glicocorticoide de uso sistêmico, que é convertido em prednisolona – sua forma biologicamente ativa – pelo fígado. Prednisona causa fenda palatina em camundongos e ratos.⁵ Uma revisão de estudos teratológicos em humanos, em uso de corticosteroides, concluiu não haver evidências de aumento na incidência de malformações com esses agentes, mas uma possível associação com fendas não pode ser excluída.⁶ Experimentos animais e estudos observacionais sugerem que a exposição pré-natal à prednisona pode restringir o crescimento intrauterino. Em alguns casos, tais agravos estão associados a doenças de base, cujo tratamento é a corticoterapia (asma ou doença vascular colagenosa, transplantados renais, púrpura trombocitopênica idiopática).

Hidrocortisona

É um glicocorticoide produzido pela adrenal. Experimentos em animais, com vários glicocorticoides, têm mostrado que, em doses suficientes, esses agentes podem induzir determinados efeitos teratogênicos em espécies suscetíveis ou raças, além de inibir o crescimento fetal. Alguns estudos epidemiológicos associaram fendas orais à exposição humana aos corticosteroides durante a gestação, baseados em um pequeno número de crianças afetadas com as exposições.⁷⁻⁹ Uma revisão de estudos teratológicos humanos com corticosteroides concluiu que não há evidências de aumento na incidência de malformações com esses agentes, mas uma possível associação com fenda palatina não pode ser excluída.⁶

Uma revisão de relatos de caso não detectou aumento de risco de defeitos congênitos, entretanto, há alta incidência de prematuridade e outras complicações materno-fetais, mas nascimentos não complicados nessa população também foram relatados.

A concentração plasmática de cortisol ligado a proteínas e livre geralmente aumenta durante a gestação. A relação entre cortisona materno-fetal parece ser complexa e o metabolismo placentário desempenha um relevante papel ao limitar a exposição fetal. O cortisol materno pode contar com até 40% da variação das concentrações fetais.⁹

Budesonida

É um glicocorticoide inalatório usado para controle dos sintomas da asma. Com doses abaixo de 0,01 nmol/kg, observou-se restrição esquelética e de crescimento fetal.¹⁰ Em humanos, na análise de dados do Swedish Medical Birth Registry, a incidência de defeitos congênitos (incluindo a incidência de fendas orofaciais) não foi significativamente elevada na população de 2.014 crianças, cujas mães usaram budesonida no início da gestação.¹¹ Outro estudo semelhante, analisando 3.000 gestações, não verificou mudanças na idade gestacional, peso ao nascer, comprimento, nascimento pós-termo ou multiparidade associados à exposição à budesonida no início da gestação.¹² Estudos sobre a medicação usada para asma recomendam que beclometasona e budesonida sejam as drogas de escolha no tratamento da asma iniciado durante a gestação.¹⁰

Triancinolona

É um glicocorticoide de uso inalatório, podendo ocorrer substancial absorção sistêmica. Quando administrada a ratas, fêmeas de camundongos, coelhas e *hamsters* gestantes, a triancinolona tem sido associada à fenda palatina na prole. Os potentes efeitos teratogênicos vistos em várias espécies nos levam a pensar que a droga possa provocar toxicidade humana sob condições de uso clínico. Contudo, diferenças de potência entre a triancinolona e outros glicocorticoides podem simplesmente ser reflexo das diferenças de doses efetivas, em vez de diferenças na potencial toxicidade. Em um estudo de coorte, 15 nascimentos que incluíram triancinolona inalatória foram comparados com gestações que usaram beclometasona ou teofilina oral para controle da asma durante a gestação. Não houve desfecho adverso nesses casos.¹³

Anti-inflamatórios inibidores da histamina

Cromolin

É um agente que inibe a liberação de histamina pelos mastócitos. A inalação de cromolin por gestantes asmáticas pode, efetivamente, diminuir broncoespasmo, se essa droga for usada profilaticamente, antes da exposição a alérgenos e exercício, que podem induzir ataque asmático. Se não for usado antes da crise de broncoespasmo, é ineficaz, e pode agravar a irritação brônquica, durante a agudização da asma. Menos de 10% da dose do inibidor de histamina é absorvido por via sistêmica. A administração subcutânea ou

intravenosa de cromolin ou de compostos análogos não produziu malformações fetais em camundongos, ratos, ou coelhos. A análise de 296 casos clínicos do uso de cromolin durante toda ou parte da gestação não demonstrou haver anormalidades fetais diretamente associadas ao uso dessa droga.¹⁴ Não houve aumento no risco de malformações importantes nos filhos de 151 gestantes que usaram cromolin durante o primeiro trimestre.¹⁵

Nedocromila

É um anti-inflamatório usado na estabilização de mastócitos. Um estudo inglês¹⁶ identificou 32 gestações que tiveram exposição à nedocromila no primeiro trimestre. Os desfechos dessas gestações incluíram um aborto espontâneo, 8 abortos eletivos, 22 crianças nascidas a termo e um recém-nascido com um defeito cardíaco congênito. Dentre as drogas estabilizadoras de mastócitos, cromolin é a droga preconizada para uso, devido ao maior tempo de emprego, conferindo maior segurança.

Montelucaste

É um antagonista do receptor de leucotrienos. Em relatos coletados em um serviço de informações teratogênicas, os desfechos de 180 gestações em que o montelucaste foi utilizado, 166 das quais durante o primeiro trimestre, foram comparados aos resultados em pacientes asmáticas grávidas, que não utilizaram o montelucaste, e também aos resultados em mulheres não asmáticas, não demonstrando aumento de resultados adversos.¹⁷

BRONCODILATADORES

Simpaticomiméticos beta-2 agonistas

Salbutamol (albuterol)

Também usado para inibir trabalho de parto prematuro. Em relatos preliminares, vários efeitos teratogênicos, incluindo fenda palatina, foram encontrados quando o salbutamol foi administrado em fêmeas de camundongos gestantes, mas efeitos similares não foram observados em fêmeas de ratos ou coelhos.¹⁸ Entretanto, não há estudos que comprovem que beta-simpaticomiméticos, incluindo o salbutamol, aumentam a incidência de anormalidades congênitas humanas nas doses comumente empregadas.¹⁹ A administração de albuterol a grávidas no segundo e no terceiro trimestre tem sido usada para tratar bloqueio cardíaco fetal.

Salmeterol

Nenhum efeito teratogênico foi identificado em animais expostos a doses elevadas.²⁰ Há limitada experiência com o uso de salmeterol em gestações humanas. Se a terapia

com salmeterol é útil no controle da asma na mulher, a continuação da droga durante a gravidez pode ser considerada.

Formoterol

É um adrenérgico beta-agonista utilizado como agente inalatório para o tratamento da asma. Os poucos dados existentes sobre esse fármaco em gestações humanas não são suficientes para relacionar o aumento na taxa de efeitos adversos a essa medicação.¹⁷

Outros simpaticomiméticos

Epinefrina

A adrenalina é uma catecolamina endógena. Além da produção de anomalias congênitas em animais, há um consenso de que a administração de epinefrina durante a gestação diminui a perfusão uterina. Em um estudo com 259 gestantes asmáticas, que utilizaram beta-simpaticomiméticos inalatórios, 180 das quais durante o primeiro trimestre, não houve aumento de anomalias congênitas ou resultados perinatais adversos atribuíveis à terapêutica.¹⁹

Efedrina

É um agente simpaticomimético associado ao aparecimento de anomalias cardiovasculares em aves, ainda que usado em baixas doses. Apresenta efeito teratogênico potencializado pela cafeína. Efeitos adversos dessa medicação não foram confirmados em um estudo com 873 neonatos, expostos em qualquer momento durante a gestação.²¹ Há relato de que a administração de efedrina durante o trabalho de parto aumenta a frequência cardíaca fetal e a variabilidade dos batimentos cardíaco-fetais.²²

Terbutalina

É um simpaticomimético com atividade beta₂ predominante. É geralmente usado como agente tocolítico. O fabricante da medicação relata que estudos reprodutivos em ratos e coelhos não mostraram aumento de desfechos adversos com o uso de doses maternas 1.000 vezes maiores que as recomendadas a humanos.

Assim como outros simpaticomiméticos, pode causar malformações cardiovasculares em animais.²⁰ Entretanto, o seguimento de crianças expostas durante a gestação não evidenciou efeitos adversos.²³

Metaproterenol

É um agente adrenérgico beta₂ seletivo. É usado como broncodilatador para indução do trabalho de parto e para corrigir bradicardia fetal durante o parto. Um

grande estudo de 259 mulheres asmática , que fizeram uso de metaproterenol durante a gestação, não mostrou aumentos significativos na incidência de mortalidade perinatal, malformações congênitas, baixo peso ao nascer, baixo escore Apgar, ou sangramento pós-parto.¹⁹ Pelo fato de a asma grave acarretar riscos maternos significativos e complicações fetais, quando indicado, o uso regular de metaproterenol para manejo da asma é aceito.

Como outros beta-agonistas, o metaproterenol em doses terapêuticas pode causar efeitos adversos maternos, incluindo taquicardia, hiperglicemia, tremor. Sintomas semelhantes podem ser encontrados nos neonatos expostos.²¹

Tabela 1 – Categoria dos fármacos utilizados no controle da asma durante a gestação, segundo a FDA.

Categoria segundo a Food and Drug Administration (FDA)	Fármaco para controle da asma
Categoria B na gestação	
Corticoides inalatórios	Budesonida
Estabilizador de mastócitos	Cromolin
	Nedocromila
Modificador de leucotrienos	Montelucaste
	Zafirlucaste

Categoria C na gestação	
Corticoides inalatórios	Beclometasona
	Flunisolida
	Triancinolona
Modificador de leucotrienos	Zileuton
Metilxantina	Teofilina
Agonista β -2 adrenérgico de longa ação	Formoterol
	Salmeterol

Metilxantinas

Teofilina

É uma metilxantina estimulante, encontrada naturalmente em chás e no cacau. Sua forma purificada é usada como broncodilatador. Relatos em humanos

não têm mostrado aumento de malformações associadas à terapia com teofilina durante a gravidez, embora os recém-nascidos possam apresentar agitação, taquicardia e vômitos.²⁰

Aminofilina

É uma metilxantina derivada de teofilina e etilenodiamina. As metilxantinas usadas na terapia da asma têm ação e toxicidade similares. A aminofilina administrada em altas doses, em ratas gestantes, resultou em pequeno número de deformidades digitais na prole.²⁴ Uma análise de gestantes expostas à aminofilina no Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities sugeriu uma possível associação entre exposição no primeiro trimestre e defeitos musculoesqueléticos (particularmente *pectus excavatum* e pés tortos) e fenda palatina posterior.²⁵ Em observações de gestações em humanos, essa droga não produziu um aumento mensurável nos defeitos congênitos. O efeito relaxante da musculatura lisa estende-se ao útero. A aminofilina cruza rapidamente a placenta e o nível da droga no cordão umbilical é semelhante aos níveis sanguíneos maternos. Esses níveis podem resultar em sinais de intoxicação por metilxantina no recém-nascido, incluindo agitação, e uma possível síndrome de retirada.²⁰

Parassimpaticolíticos

Brometo de ipratrópio

É uma n-isopropilatorpina, uma amônia quartenária anticolinérgica usada como broncodilatador. São infrequentes os efeitos anticolinérgicos sistêmicos por via inalatória. O fabricante relatou estudos negativos em ratos, camundongos e coelhos, assim como estudos com teratogenicidade negativa em ratos e coelhos em doses centenas, e até milhares, de vezes maiores que a recomendada para humanos.

Não há dados dessa medicação sobre a gestação ou lactação em humanos.

Atropina (d,1-hiosciamina)

É um anticolinérgico. As anormalidades esqueléticas detectadas após uso de atropina foram oriundas da administração em ratas grávidas no 9º dia de gestação, e resultaram em toxicidade materna pela atropina, mas não como um efeito teratogênico seletivo,²⁶ porém não se conseguiu reproduzir tais achados em outros estudos. Embora a atropina atravessasse rapidamente a placenta, podendo alterar a frequência cardíaca fetal ou inibir a respiração fetal, a exposição do feto a essa droga, se ocorrer precocemente na gestação ou logo após concepção, não mostra associações com essas alterações. A frequência de anomalias congênitas não foi maior que a esperada em 322 crianças, cujas mães foram tratadas com atropina durante o primeiro trimestre no *Collaborative Perinatal Project*.²⁰

CONCLUSÃO

Dados sobre os vários medicamentos usados para controlar a asma são ainda incipientes. Entretanto, a maioria das escolhas disponíveis para manejo, de acordo com os dados presentes, é classificada como Categoria B.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gluck JC, Gluck PA. Asthma controller during pregnancy. *Am J of Obstet and Gynecol*, 2005, 192:369-80.
2. Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology*, 1995, 51:45-6.
3. Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1986, 78:349-53.
4. Reinisch JM, Simon NG, Karow W G, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science*, 1978, 202:436-8.
5. Petri M, Howard D, Repke J, Goldman DW. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987-1991 update. *Am J Reprod Immunol*, 1992, 28:188-191.
6. Walker B. Induction of cleft palate in rats with anti-inflammatory drugs. *Teratology*, 1971, 4:39-42.
7. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisset L. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 2000, 62:385-392.
8. Pradar P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res (Part A)*, 2003, 67:968-70.
9. Gitau R, Cameron A, Fisk NM, Glover V. Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet*, 1998, 352:707.
10. Position statement. The American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000, 84:475-80.
11. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformation after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1999, 93:392-5.
12. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111:736- 42.
13. Dombrowski MP, Brown CL, Berry SM. Preliminary experience with triamcinolone acetonide during pregnancy. *J Matern Fetal Med*, 1996, 5:310-3.
14. Wilson J. Use of sodium cromoglycate during pregnancy. *J Pharm Med*, 1982, 8:45-51.
15. Schatz M, Zeiger RS, Harden K et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 100:301-306.
16. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998, 105:882-9.
17. Sarkar M, Koren G, Ying A, Kalra S, Smorlesi C, De Santis M, Diav-Citrin O, Avgil M, Lavigne SV, Berkovich M, Einarson A. Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, in press. DOI 10.1007/s00228-009-0713-9.
18. Szabo KT et al. Effects of several beta-receptor agonists on fetal development in various species of laboratory animals: Preliminary report. *Teratology*, 1975, 12:336- 7.
19. Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chilingar LM, Preece RP, Benenson AS, Sperling WL, Saunders BS, Kagnoff MC. The safety of inhaled (beta)- agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*, 1988, 82:686-95.

20. Briggs G, Freeman R.K, Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation*. 5 ed. Estados Unidos: Williams & Wilkins, 1998.
21. Heinonen, OP et al. *Birth defects and drugs in pregnancy*. Littleton: Publishing Sciences Group, 1977, p. 345-356, 439, 477, 492.
22. Wright RG, Shnider SM, Levinson G et al. The effect of maternal administration of ephedrine on fetal heart rate and variability. *Obstet Gynecol*, 1981, 57:734-738.
23. Karlsson K, Krantz M, Hamberger L. Comparison of various betamimetics on preterm labor, survival and development of the child. *J Perinat Med*, 1980, 8:19-26.
24. Laifer SA, Ghodgaonkar RB, Zacur HA, Dubin NH. The effect of aminophylline on uterine smooth muscle contractility and prostaglandin production in the pregnant rat uterus in vitro. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 155:212-5.
25. Czeizel AE, Puho E, Bartfai Z, Somoskovi A. A possible association between oral aminophylline treatment during pregnancy and skeletal congenital abnormalities. *Clin Drug Investig*, 2003, 23:803-16.
26. Zellers JE. Influence of atropine and diphenhydramine on the teratogenic capability of codeine in CF-1 mice. *Diss Absts Int B*, 1979, 39:5870.

HORMÔNIOS NA GESTAÇÃO

CLARISSE LUISA STEFANI
JULIANA MARCON SZYMANSKI

INTRODUÇÃO

Os hormônios são substâncias produzidas por alguns órgãos do corpo e servem para induzir e controlar os processos fisiológicos em outros órgãos. Muitos hormônios estão divididos em três níveis: hipotalâmico (função liberadora primária), estimulador da hipófise anterior e glandular periférico. A secreção hormonal é controlada via *feedback* entre os três níveis. Quando a gestante é tratada com hormônios, pode haver efeitos também para o feto nos vários níveis desses mecanismos regulatórios.

Neste capítulo serão analisados os hormônios de maior relevância para a saúde materno-infantil, com um enfoque prático sobre seus efeitos e manejo durante a gestação. As questões relativas ao uso dos fármacos também serão abordadas, bem como seus efeitos sobre a gestante e o feto.

HORMÔNIOS DA TIREOIDE

Durante a gestação, há mudanças hormonais e metabólicas que requerem adaptação da função tireoidiana. Essa adaptação é um pré-requisito importante para os desenvolvimentos embrionário e fetal normais, e também para garantir uma gestação sem complicações. A tireoide fetal só começa a exercer atividade no final do terceiro mês de gestação e, antes disso, o embrião é exclusivamente dependente do suprimento da tireoide materna. Nesse caso, a necessidade materna de iodo aumenta em decorrência do surgimento

da função da tireoide fetal, ambas dependentes de um suprimento suficiente de iodo. Em regiões em que há deficiência de iodo, a suplementação pode assegurar um desenvolvimento normal para o feto. Quando há uma deficiência severa de iodo, a suplementação iniciada após o segundo trimestre não é capaz de neutralizar o desenvolvimento de anormalidades no sistema nervoso central. Déficits no desenvolvimento intelectual estão aparentemente correlacionados à deficiência materna de iodo no hipotireoidismo.¹

Gestantes com hipotireoidismo têm um risco maior de complicações e de prejudicar o desenvolvimento mental do feto. De acordo com estudo avaliando 60 mulheres, cuja doença foi diagnosticada após 12 semanas de gestação, o hipotireoidismo comprometeu as capacidades mentais e motoras das crianças, que foram testadas após os 2 anos de idade e comparadas com crianças, cujas mães eram eutireoideas, ou tiveram um hipotireoidismo discreto durante a gravidez.² Com base nesses e em outros resultados obtidos em estudos, a hipofunção da tireoide deve ser diagnosticada e tratada para promover o desenvolvimento fetal normal.

Quando os hormônios da tireoide são indicados, a tiroxina deve ser prescrita porque a mãe retém o controle da atividade hormonal devido à conversão da tri-iodotironina. A suplementação com iodo pode ser prescrita, se necessário. Tão logo a gestação seja confirmada, mulheres com hipotireoidismo devem aumentar a dose de levotiroxina em aproximadamente 30%. Sendo assim, o aumento pode ser de 25 para 50µg logo no início da gestação. Durante o segundo trimestre, é necessário fazer um acréscimo de 40 a 50% na dose. Os níveis séricos de tireotrofina devem ser monitorizados, a fim de se encontrar a dose correta individual para cada paciente.³

Já no hipertireoidismo durante a gestação, há risco em caso de descontrole da função tireoidea materna tanto para a gravidez quanto para o feto, que pode apresentar, entre outros, retardo no crescimento, pré-eclâmpsia, prematuridade e morte intrauterina.⁴ Em casos de doença de Graves ou de tireoidite de Hashimoto, que normalmente resultam em hipotireoidismo, os anticorpos maternos podem ser testados. Uma alta concentração, principalmente de anticorpos receptores de TSH (Trab), é geralmente correlacionada à transferência placentária desses anticorpos. Estima-se que 1 a 2% das gestações com doença de Graves resultem em hipertireoidismo transitório para o feto ou recém-nascido.⁵

No tratamento do hipertireoidismo são utilizadas drogas com atividade tireostática. São elas: propiltiouracila, carbimazol e tiamazol. Elas inibem a síntese de T₃ e T₄ pelo bloqueio da ligação orgânica do iodo e dos resíduos de iodotironina. Todas elas podem alcançar o feto. Embora alguns relatos isolados tenham relacionado o uso desses fármacos ao aparecimento de defeitos no desenvolvimento fetal,⁶ as drogas tireostáticas durante a gestação não parecem induzir um significativo aumento na taxa de malformações, alterações no tamanho e na função da tireoide fetal ou nos desenvolvimentos físico e mental das crianças expostas no período pré-natal.⁷ Com a terapia tireostática cuidadosamente ajustada, é improvável que haja o aparecimento de bócio durante a gestação.

A propiltiouracila é a droga de escolha, principalmente no primeiro trimestre da gestação. A dose deve ser mantida no nível mínimo para manter a função materna um pouco acima do normal. A terapia tireostática não deve ser combinada com suplementação de tiroxina, pois pode haver aumento da necessidade tireostática para a mãe. O hipotireoidismo fetal, como consequência da terapia tireostática materna, bem como o hipertireoidismo resultante da transferência transplacentária de anticorpos na doença de Graves, têm sido descritos. Desta forma, a tireoide do feto deve ser monitorizada por ultrassonografia. O *screening* dos parâmetros da tireoide no neonato é absolutamente necessário, nesses casos.³

GLICOCORTICOIDES

O córtex adrenal sintetiza duas classes de esteroides: os corticosteroides (glicocorticoides e mineralocorticoides) e os andrógenos. Os corticosteroides são responsáveis pela manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e permitem que o organismo resista ao estresse, como os estímulos nocivos ou as alterações ambientais. Os efeitos terapêuticos dos glicocorticoides são predominantemente mediados pela repressão de genes que codificam os mediadores inflamatórios. Entretanto, a inibição de outros fatores de transcrição pode provocar efeitos deletérios, tais como a supressão adrenal e osteoporose.⁸

Todos os glicocorticoides sistêmicos cruzam a barreira placentária em algum nível após administração materna, mas as concentrações séricas fetais podem variar de acordo com o glicocorticoide usado.

O tratamento com glicocorticoides, durante o primeiro trimestre da gestação, não parece representar um risco teratogênico maior em humanos. Como recomendação, a terapia de reposição pode e deve ser conduzida durante a gestação, já que em doenças inflamatórias maternas os benefícios da terapia com glicocorticoide para a saúde materna compensam o baixo risco fetal, desde que haja indicação suficiente para o tratamento materno e não exista alternativa mais segura disponível. Em casos de asma ou doenças alérgicas, a gestação não é considerada contraindicação para a continuação de corticoterapia, pois o não tratamento pode comprometer a oxigenação materna e fetal e, por isso, considerando-se o risco-benefício, há indicação favorável de corticoide inalado ou oral para gestantes com asma. Em grávidas com risco de parto prematuro, um curso único de glicocorticoide é recomendado até a 34^a semana.³

DIABETES MELLITUS

Durante a gestação, mulheres com qualquer um dos tipos da doença, assim como seus bebês, estão em maior risco para diferentes complicações, como abortamento,

morbidade e prematuridade. São característicos de morbidade neonatal a macrosomia (recém-nascido extremamente grande) com funções orgânicas imaturas ou hipotrofia e disfunção metabólica pós-parto, especialmente hipoglicemia. No caso de diabetes pre-existente, há associação com doença vascular, levando à insuficiência uteroplacentária e hipertensão, resultando em eclâmpsia.³

Alcançar e manter a glicemia sob controle durante toda a gestação é o objetivo do tratamento, pois os danos fetais ocorrem por hiperglicemia e hiperinsulinemia fetais secundárias à hiperglicemia materna, o que leva à hipertrofia e hiperplasia das ilhotas e aumento no risco de síndrome da angústia respiratória. Além disso, a falta de controle glicêmico durante a gestação aumenta a chance de desenvolver obesidade durante a puberdade, diabetes ou intolerância à glicose.³

A insulina humana não cruza a placenta, ao contrário dos antidiabéticos orais. Um regime insulínico com pelo menos três injeções de insulina regular pré-prandial, associado ou não a uma dose noturna de insulina intermediária, melhora o desfecho da gestação. A extensa experiência com terapia de substituição da insulina humana não indica qualquer potencial embriotóxico.³

Assim, recomenda-se que mulheres com diabetes tipo I realizem um bom controle glicêmico antes de engravidar. A droga de escolha é a insulina regular. Caso haja um controle satisfatório com o uso da insulina lispro, não é obrigatório substituir pela regular, em caso de gravidez. Já a insulina de longa ação deve ser evitada durante a gestação. As gestantes com diabetes tipo II ou do tipo gestacional devem utilizar insulina regular, caso a dieta por si só não seja suficiente para o controle glicêmico. Se o nível de glicose no sangue alcançar um limite crítico e estiver acompanhado de macrosomia fetal, a terapia com insulina deve ser iniciada. A insulina de origem animal é contraindicada na gestação.³

Os antidiabéticos orais não são hormônios e não têm o mesmo mecanismo de ação da insulina, não sendo seus substitutos. Os mais usados são os derivados da sulfonilureia (acetoexamida, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, glibenclâmida, glibornurida, glicazida), que estimulam as células B pancreáticas que ainda estão funcionais. Como esses fármacos não se mostraram seguros como a insulina, no controle glicêmico, eles não são considerados adequados para o tratamento do diabetes durante a gestação.³ Para maiores detalhes sobre antidiabéticos, ver Capítulo 18.

Tanto no diabetes tipo I quanto no tipo II, deve-se realizar o controle glicêmico antes de se planejar a gestação. Entretanto, quando é necessária a retirada da terapia com antidiabéticos orais, isso não significa que a gestação deva ser interrompida; recomenda-se a realização de ultrassom para verificar a morfologia fetal. Caso a glibenclâmida e a metformina sejam alternativas para a insulina, no diabetes gestacional após o primeiro trimestre, deve-se acompanhar com reservas. A insulina regular ainda é a droga de escolha.³

ESTRÓGENOS

Terapeuticamente, os estrógenos são utilizados como contraceptivos orais, como terapia de reposição hormonal na menopausa e para o tratamento de algumas doenças. Entre as substâncias disponíveis estão o estradiol e seus derivados, como o etinilestradiol, o estrógeno contido na maioria das pílulas anticoncepcionais.

As formas com baixa dosagem para contracepção hormonal (combinando estrogênio e progesterona), incluindo a contracepção de emergência, têm sido muito estudadas em razão de seu frequente uso acidental durante a gestação. No passado, o uso de progestágenos era associado à virilização de fetos femininos e feminilização de fetos masculinos, mas isto era decorrente de concentração hormonal excessiva dos contraceptivos, o que não ocorre mais atualmente. Outros estudos relacionaram a exposição a anticoncepcionais orais à ocorrência de defeitos vertebrais, cardíacos, renais, traqueais, esofágicos, anais e em membros (síndrome VACTERL),⁹⁻¹¹ porém tais estudos tiveram diversos erros metodológicos, como vieses de seleção e confusão.¹²

Uma metanálise de 1995 evidenciou que não há relação entre a exposição em questão durante o primeiro trimestre e malformações de genitália externa e extragenitais.¹³ Além disso, a genitália externa inicia sua diferenciação a partir da oitava semana pós-concepção, quando a gestação já foi diagnosticada, na maioria das vezes.

O uso acidental de contraceptivos orais no início da gestação não é motivo de maior preocupação, nem de estudos diagnósticos adicionais. Essa regra também se aplica à contracepção de emergência e ao tratamento de amenorreia com etinilestradiol. A administração acidental de altas doses de estrógeno também não é indicação para interromper a gravidez. Em caso de uso repetido de doses altas, uma ultrassonografia detalhada pode verificar o desenvolvimento morfológico do feto.³

PROGESTERONA

Sua utilização de forma terapêutica é indicada para tratar ameaça de abortamento, para manter o corpo lúteo funcional, após fertilização *in vitro*, e para diminuir o risco de parto prematuro, embora haja reservas quanto a esta última indicação, já que os efeitos de morbidade sobre o feto são desconhecidos. Não há estudos epidemiológicos que apontem uma relação significativa entre os progestágenos e as malformações congênicas.

Assim sendo, não há indicação para terapia com progesterona durante a gestação, mesmo para prevenção de aborto. Como não há evidências de risco no uso acidental desse hormônio, esse fato não é considerado motivo para interrupção da gravidez. No caso de uso em altas dosagens, uma ultrassonografia detalhada pode verificar o desenvolvimento morfológico fetal.³

CONTRACEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

O uso de anticoncepcionais orais combinados em altas doses (dose única de 1,75 mg ou duas doses de 0,75 mg cada), nas 72 horas subsequentes a uma relação sexual desprotegida, é uma prática comum e não está associada a aumento no risco de malformações.

O levonorgestrel é o hormônio usado com mais frequência nessas formulações. Como existe um número insuficiente de gestações expostas a esse fármaco, é difícil avaliar o risco de toxicidade. Entretanto, com base em experiências com contraceptivos orais, um aumento em anomalias não genitais não é esperado.¹⁴ Uma ressalva deve ser feita, no que se refere ao uso inadvertido desses anticoncepcionais no final do terceiro mês de uma gestação não diagnosticada, quando anomalias genitais (hipertrofia de clitorís ou fusão labioescrotal em meninas) podem ocorrer nos fetos expostos, enquanto outras anomalias extragenitais não são esperadas.^{15,16}

Assim, baseado na limitada experiência com levonorgestrel e na ampla experiência com anticoncepcionais orais, não há evidências de que essa droga tenha associação com o aumento de risco de malformações congênicas não genitais após sua utilização como contraceptivo de uso diário ou de emergência.^{14,17}

ANDRÓGENOS E ANABOLIZANTES

Entre os andrógenos disponíveis estão a mesterolona, testolactona e testosterona. Não há indicação para o uso dessa classe de drogas durante a gravidez. O uso de andrógenos para inibir a lactação também representa uma prática em desuso.

A presença de testosterona em embriões do sexo masculino parece ser a responsável pela diferenciação normal da genitália externa. Assim, não surpreende que a exposição de embriões femininos à testosterona possa resultar na fusão labial e clitoriana. A diferenciação anormal dos órgãos genitais externos associada ao uso de andrógenos tem sido descrita em animais experimentais e seres humanos, da mesma forma que a masculinização da genitália externa de fetos do sexo feminino é descrita em associação com excesso de testosterona endógena.¹⁰ Defeitos congênicos não genitais devido à testosterona não foram documentados. Não se sabe se a exposição de embriões humanos à testosterona resulta em desenvolvimento psicosssexual ou neuroendócrino anormais.¹²

A exposição de ovários normais à testosterona exógena causa o espessamento da cápsula ovariana. Esse tipo de cápsula espessada também é observada na síndrome dos ovários policísticos, em que os andrógenos endógenos são elevados. Em tais casos, a fertilidade é muitas vezes prejudicada, talvez devido ao espessamento da cápsula ou a efeitos androgênicos na regulação de gonadotrofinas do desenvolvimento folicular e ovulação.¹⁴ Embora seu uso esteja contraindicado durante a gestação, uma exposição

acidental não é motivo para interromper a gravidez. Recomenda-se a realização de ultrassonografia detalhada para analisar a morfologia fetal.³

ANTIANDRÓGENOS E DANAZOL

Ciproterona, flutamida e finasterida pertencem ao grupo dos antiandrógenos. Danazol é um inibidor da gonadotrofina com atividade androgênica.

O acetato de ciproterona é o antiandrógeno mais usado durante a fase reprodutiva e está disponível, em preparações, associado ao etinilestradiol, sendo indicado para tratamento de acne. Seu uso foi restrito pelo Instituto para Drogas e Produtos Médicos da Alemanha por haver suspeita de causar tumores hepáticos, sendo prescrito apenas em casos de sintomas de androgenia ou de acne severa. Estudos recentes não revelaram efeitos teratogênicos em seres humanos, entretanto o número de gestações com desfecho acompanhado é insuficiente para uma avaliação profunda do risco.³

A flutamida é um antiandrogênico não esteroide usado no tratamento do câncer de próstata. Nos homens, houve poucos efeitos detectáveis na função dos túbulos seminíferos, mostrando manutenção da função ejaculatória e diminuição da função da próstata e vesículas seminais. Não há relatos de testes de fertilidade em homens em tratamento com flutamida.¹⁴

A administração de flutamida para ratas grávidas resultou em anormalidades no desenvolvimento dos filhotes do sexo masculino, atribuídas ao antagonismo do andrógeno. Esses efeitos incluem o desenvolvimento dos mamilos, anomalias genitais (hipospádia, glândulas acessórias e vagina rudimentares) e inibição da descida testicular, além de redução na sobrevivência da prole. Em humanos, não há relatos de exposição gestacional.¹⁴

A flutamida pode ser útil no tratamento de acne ou hirsutismo em mulheres. Em pequenos estudos sobre hirsutismo em mulheres hiperandrogênicas, a flutamida diminuiu o diâmetro do cabelo sem efeitos consideráveis sobre gonadotrofinas hipofisárias e superou a espironolactona na redução da acne e queda de cabelo dependente do androgênio. Androgênios adrenais foram diminuídos pela terapia, mas acredita-se que o principal efeito da droga se dá por antagonismo periférico de andrógenos. Atualmente, a flutamida não está aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para outras indicações, além do tratamento do câncer de próstata metastático; essa preocupação foi expressa quanto à incidência de hepatotoxicidade associada ao seu uso.¹⁴ Embora não haja efeito teratogênico comprovado, a administração de flutamida durante a gravidez resultou em efeitos adversos no desenvolvimento dos órgãos genitais masculinos em animais experimentais, não estando indicada a continuação desse tratamento durante o período gestacional.

A finasterida é um inibidor da 5-alfa-redutase, enzima que converte a testosterona em diidrotestosterona (DHT). A DHT é o andrógeno ativo em muitos tecidos genitais e, por isso, a finasterida pode atuar como um agente antiandrogênico em vários órgãos. Quando administrada a ratas gestantes, a finasterida produz defeitos da genitália externa em fetos masculinos.¹⁴

Em humanos, a finasterida não é prescrita para mulheres, sendo sua indicação principal o tratamento de hipertrofia prostática. Por ser um agente antiandrogênico, a expectativa seria a de algum uso por mulheres com hirsutismo.

Como a finasterida é excretada no sêmen, isso gera alguma preocupação, quando a esposa do paciente está grávida. Entretanto, a quantidade de finasterida excretada no sêmen é mínima (menor que 1/50 da dose de 5µg/dia), não sendo suficiente para causar qualquer dano ao feto.¹⁴

O danazol, um andrógeno sinteticamente modificado, é derivado da etisterona e também é classificado como antiestrogênico. É usado no tratamento de endometriose, mastalgia, edema angioneurótico hereditário e no passado foi usado como contraceptivo. Em um estudo, que envolveu mais de 100 mulheres expostas durante a gestação, foi revelado um risco de masculinização em fetos femininos, cujas mães foram tratadas com pelo menos 200mg ou mais ao dia após 8 semanas de gestação, quando os receptores de andrógenos começam a funcionar. Apesar de a genitália interna estar normal, mais de 50% das meninas expostas no período pré-natal apresentaram, em certo grau, aumento do clitóris ou desenvolvimento de pseudo-hermafroditismo feminino. O aumento da taxa de aborto espontâneo associado ao danazol pode também ser causado pela endometriose, motivo de indicação dessa terapia.³

Embora esses fármacos sejam absolutamente contraindicados na gestação, o uso acidental não representa necessariamente indicação para sua interrupção. Anormalidades no desenvolvimento da genitália externa de meninas expostas a altas doses repetidas são detectáveis por ultrassom de alta resolução no período pré-natal.³

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pharoah POD, Conolly KJ, Ekins RP et al. Maternal thyroid hormone levels in pregnancy and the subsequent cognitive and motor performance of the children. *Clin Endocrinol*, 1984, 21:265-70.
2. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3- year follow-up study. *Clin Endocrinol, (Oxf)* 2003, 59:282-8.
3. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and Lactation*. 2nd ed. London, UK: Academic Press, 2007.
4. Glinoeir D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrin Rev*, 1997, 18:404-33.
5. Carrol DN, Kamath P, Stewart L. Congenital viral infection? *Lancet* 2005; 365: 1110.
6. Nakamura S, Nishikawa T, Isaji M et al. Aplasia cutis congenital and skull defects after exposure to methimazole in utero. *Intern Med*, 2005, 44:1202-3.

7. Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y et al. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr*, 1992, 151:558-9.
8. Roumestan C, Cougat C, Jaffuel D et al. Glucocorticoids and their receptor: mechanisms of action and clinical implications. *Rev Med Interne*, 2004, 25:636-47.
9. Nora JJ, Nora AH, Blu J et al. Congenital abnormalities and first-trimester exposure to progestogen/oestrogen. *Lancet*, 1976, 1:313-3.
10. Corcoran R, Entwistle GC. VACTEREL congenital malformations and the male fetus. *Lancet*, 1975, 2(7942):981-982.
11. Harlap S et al. Birth defects and estrogens and progesterones in pregnancy. *Lancet* 1975, 1(7908):682-683.
12. Spritzer DT, Sanseverino MTV, Schuller-Faccini L. *Manual de Teratogênese*. 1 ed. Ed. Universidade/UFRGS, 2001.
13. Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 1995, 85:141-149.
14. Reproductive Toxicology Center. Disponível no site: www.reprotox.org
15. Grou F, Rodrigues I. The morning-after pill. How long after? *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 171:1.529-1.534.
16. Trussell J, Ellertson C, Rodriguez G. The Yuzpe regimen of emergency contraception: How long after the morning after? *Obstet Gynecol*, 1996, 88:150-154.
17. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190:50-54.

ANTIDIABÉTICOS E ADOÇANTES

CAMILA JANKE LOPES

O diabetes gestacional tem sido um problema de saúde pública nas últimas décadas. A incidência e as complicações na gestação, relacionadas ao diabetes gestacional, vêm aumentando consideravelmente nos últimos anos. A prevalência do diabetes gestacional nos Estados Unidos é de cerca de 4%.

Essas gestações estão sujeitas a complicações, como risco maior de aborto espontâneo, malformações congênitas, pré-eclâmpsia, parto prematuro e macrosomia. Os riscos associados ao diabetes gestacional e ao diabetes tipo 2 na gestação ocorrem principalmente por hiperglicemia materna e hiperinsulinemia fetal. Dessa forma, um dos objetivos terapêuticos primários consiste na manutenção de níveis glicêmicos normais, sobretudo na gestação, o que representa um fator complicador da doença materna e um risco maior de morte, prematuridade e morbidade para o feto. Os riscos da doença materna serão abordados melhor no capítulo de Doenças Maternas Crônicas na Gestação, e daremos ênfase agora ao tratamento adequado para essa situação.

A manutenção do nível glicêmico adequado mostrou-se eficaz na redução da incidência de malformações congênitas e efeitos adversos na gestação de mães diabéticas. Se dieta apropriada e exercícios físicos não forem suficientes para fazer esse controle metabólico, deve ser iniciada a terapia com insulina. Os antidiabéticos orais eram contraindicados na gestação por seu potencial de risco teratogênico, mas recentemente as novas gerações desses agentes são usadas para tratar gestantes diabéticas. Este capítulo tem por objetivo avaliar, de forma resumida, a segurança e a eficácia desses medicamentos durante a gestação.

Idealmente, para as pacientes com diabetes e em idade fértil, a gravidez deveria ser planejada, para ocorrer a concepção quando a paciente atingir níveis quase

normais de glicose de jejum, de glicose pré e pós-prandial e hemoglobina glicosilada. Após a concepção, o tratamento deve visar não somente a um rígido controle das taxas glicêmicas, mas também permitir um suprimento nutricional adequado ao feto. Tais metas terapêuticas são válidas tanto para mulheres com diabetes tipo 1 ou 2 anteriores à gestação, quanto para aquelas que desenvolvem esse distúrbio durante a gravidez.

A insulina continua sendo o padrão ouro no tratamento de diabetes gestacional e diabetes tipo 2 na gestação, ela alcança o controle glicêmico ideal e não cruza a placenta. Em situações de resistência aumentada à insulina, o tratamento com antidiabéticos orais pode ser interessante, porém como cruzam a placenta e devido ao seu potencial teratogênico, esses agentes não são recomendados durante a gestação.

Insulina

Ensaios clínicos sugerem que o mau controle do *diabetes mellitus* durante a gestação é uma causa de complicações e malformações fetais, e que a terapia com insulina pode reduzir o risco dessas complicações.

A terapia com insulina humana é o padrão ouro para gestantes com *diabetes mellitus* tipos 1 e 2 e diabetes gestacional não controlado com tratamento dietético.

A insulina é um hormônio peptídico pancreático, injetado por via parenteral, para o tratamento do *diabetes mellitus*.

Estudos em animais mostraram que a administração de insulina causou defeitos no sistema nervoso central de ratos e coelhos.¹ Alguns tiveram defeitos de costelas, membros, olhos e hérnias.² A insulina materna é um fator de crescimento essencial durante a vida embrionária, em um estudo com ratos com deficiência de insulina sérica foram encontrados efeitos de embriopatia passíveis de serem corrigidos pela restauração das concentrações normais de insulina.³

É pouco provável que a insulina tenha efeito teratogênico direto porque o próprio diabetes, especialmente quando não tratado, resulta em alterações fetais (hiperglicemia, hipoglicemia, polidrâmnio, macrossomia, hiperinsulinemismo, hipocalcemia, hipercalcemia, prematuridade etc.).⁴

A insulina humana deve ser a primeira escolha em razão de seu menor poder imunogênico e por não atravessar a barreira placentária, não sendo, portanto, teratogênica.

A insulina de origem animal (bovina ou suína) pode ultrapassar a placenta humana na forma de complexos antígeno-anticorpo, estando associada à macrossomia fetal. Assim, o uso de insulinas imunogênicas é desaconselhado durante a gestação.

O emprego do análogo da insulina lispro parece ser seguro em mulheres com diabetes gestacional.⁴ Não há dados suficientes sobre a segurança do emprego de outros análogos (insulina glargina ou insulina aspart) até o momento.⁴

A insulina humana não é excretada no leite materno, seu uso na lactação não requer preocupações.⁴

Antidiabéticos orais

Os antidiabéticos orais são divididos em duas categorias: os que potencializam o efeito da insulina (metformina, troglitazona e acarbose) e aqueles que aumentam a secreção desse hormônio (sulfonilureia e repaglinida). Citaremos, a seguir, os exemplos mais importantes:

Sulfonilureias

As sulfonilureias abrangem um conjunto de drogas que agem primariamente nas células beta do pâncreas, ligando-se aos canais de potássio da superfície da membrana plasmática. De modo geral, as sulfonilureias costumam atravessar rapidamente a placenta. Elas estimulam as células beta pancreáticas fetais, provocando hiperplasia das células beta pancreáticas maternas, aumentando assim os níveis séricos de insulina. Esse efeito pode durar no neonato de horas a dias, após o parto, expondo o bebê a um alto risco de hipoglicemia grave e hiperinsulinemia. A maioria das complicações em bebês, filhos de mães diabéticas, como a macrosomia, ocorre devido a hiperinsulinemia fetal.⁵ A hiperinsulinemia fetal também pode causar hipóxia prolongada e consequente morte fetal. Não foram relatados danos neurológicos decorrentes da hipoglicemia fetal, aparentemente porque os neonatos podem manter níveis séricos de glicose de até 0,8 mmol/L, logo após o parto, sem apresentar sintomas, pois o metabolismo oxidativo de ácidos graxos livres pode sustentar o metabolismo cerebral do neonato através dos corpos cetônicos, durante a hipoglicemia.⁶

As sulfonilureias não são prescritas para mulheres grávidas com diabetes gestacional ou *diabetes mellitus* tipo 2 em razão do risco de hipoglicemia fetal, e a insulina continua sendo o padrão ouro de tratamento.⁷

Os experimentos realizados com as sulfonilureias de primeira geração, como a tolbutamida e clorpropramida, relatam diversos casos de hipoglicemia e hiperinsulinemia prolongada nos bebês expostos a essas drogas na gestação. A concentração dessas drogas no cordão umbilical foi similar à concentração sérica da mãe.

Um ensaio clínico randomizado publicado recentemente no *New England Journal of Medicine*⁸ compara a sulfonilureia de segunda geração, gliburida, com a terapia tradicional de insulina, em 404 mulheres com diabetes gestacional, que não conseguiam atingir um controle metabólico adequado com dieta e exercício apenas. Apenas 8 mulheres (4%) do grupo exposto à gliburida não alcançaram um controle glicêmico adequado.

A terapia teve sucesso no desfecho final, o controle metabólico foi mantido com menos hipoglicemia no grupo tratado com gliburida do que no grupo tratado apenas com insulina. Também não houve evidências de complicações como hiperinsulinemia fetal devido à passagem da gliburida pela placenta. As incidências de macrossomia, parto cesáreo e hipoglicemia neonatal foram iguais nos dois grupos, no entanto o grupo tratado com gliburida apresentou uma incidência maior de pré-eclâmpsia e necessidade de fototerapia no neonato.

Os estudos disponíveis sobre a gliburida na gestação sugerem que esse fármaco cruza a placenta humana em menores quantidades que as sulfonilureias de primeira geração em razão de sua rápida eliminação da circulação materna.⁸ Por esse motivo, muitos autores consideram a gliburida, ao contrário das sulfonilureias de primeira geração, segura na gestação. No entanto, ainda são necessários mais estudos que comprovem sua segurança, antes de instituir o tratamento com gliburida e não com insulina no diabetes gestacional.

Finalmente, há a preocupação sobre a possibilidade de malformações congênitas relacionadas ao uso de sulfonilureias na gestação. Estudos em animais mostraram um efeito teratogênico dessas drogas no feto. Alguns estudos retrospectivos com mulheres com diabetes tipo 2, tratadas com sulfonilureias, sugeriram uma associação entre a exposição a essa droga no primeiro trimestre e malformações, como microtia, defeitos de vértebras, defeitos no septo ventricular e anencefalia.⁴

No que se refere ao uso das sulfonilureias durante a lactação, acredita-se que estas drogas sejam excretadas no leite materno em pequenas quantidades; mas o efeito destas sobre o bebê é desconhecido.

Metformina (Biguanidas)

As biguanidas aumentam a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e, especialmente, no fígado, reduzindo a gliconeogênese hepática e aumentando a captação periférica de glicose. Diferente das sulfonilureias, hipoglicemia não é um efeito adverso das biguanidas, pois elas não aumentam a produção de insulina endógena. A metformina é o único representante da classe aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA).

Em vista de seu pequeno peso molecular, espera-se que a metformina ultrapasse livremente a barreira placentária. A preocupação com o uso da metformina na gestação é porque este fármaco é capaz, como o faz nos tecidos periféricos, de estimular a captação de glicose placentária, causando hiperglicemia fetal, propiciando desse modo o desenvolvimento de malformações congênitas. Estudos experimentais e *in vivo*, no entanto, não confirmaram essa hipótese.⁹ O tratamento com metformina também foi associado a maior incidência de hiperbilirrubinemia no neonato.

A metformina é usada para o tratamento de infertilidade causada pela síndrome do ovário policístico (SOP), que é definida como oligo-ovulação ou anovulação combinada com hiperandrogenismo. Entre 5 e 7% das mulheres em idade reprodutiva têm síndrome do ovário policístico, então a metformina foi aprovada pela FDA por sua capacidade de facilitar a concepção em mulheres com oligomenorreia e infertilidade anovulatória.¹⁰

Estudos em animais não encontraram evidências de teratogenicidade em doses diárias de até 600 mg/kg. Outro estudo, que comparou doses clínicas em ratos não mostrou efeitos de toxicidade no desenvolvimento embrionários dos filhotes.⁴

Um estudo retrospectivo, realizado em Toronto, analisou o resultado de gestações de mulheres com SOP que usaram metformina durante o primeiro trimestre.¹⁰ Foram comparadas 72 mulheres tratadas com metformina com 48 mulheres que também tinham SOP, mas não fizeram o tratamento. A prevalência de malformações maiores foi semelhante nos dois grupos. Esse estudo incluiu uma metanálise que mostrou um efeito protetor da metformina em mulheres com SOP. No grupo tratado, foram encontrados 3 casos de malformações entre os 172 bebês estudados, enquanto no grupo não tratado foram encontrados 17 casos de malformações em 235 bebês.¹¹

Um estudo publicado em 2002 comparou 33 mulheres não diabéticas e com SOP, que utilizaram metformina (28 delas usaram o medicamento durante toda a gestação) com 39 mulheres não diabéticas e com SOP, mas que não foram tratadas com metformina. Uma das 33 gestações tratadas com metformina (3%) desenvolveu diabetes gestacional, contra 14 das 60 gestações não tratadas com metformina (23%). Nenhuma malformação fetal ou hipoglicemia fetal ocorreu no desfecho dos 34 nascidos do grupo tratado com metformina. Não houve aumento do peso fetal, e todos tiveram crescimento e desenvolvimento normais. O estudo também mostra que a chance de desenvolver diabetes gestacional na população em geral é de 3,52%.¹²

É consenso que metformina e uma dieta adequada diminuem peso, índice de massa corporal (IMC), insulina, resistência à insulina e sua secreção; essas características diminuem a demanda das células beta pancreáticas. Nas mulheres em uso de metformina, esses efeitos se mantêm durante toda a gestação, dificultando o desenvolvimento do diabetes gestacional.

Apesar de tradicionalmente todos os agentes anti-hiperglicemiantes orais serem contraindicados na gestação, as evidências apontam para a probabilidade de que a metformina seja segura durante o primeiro trimestre de gestação. Os estudos analisados não mostraram aumento na incidência de malformações e apontaram para um possível efeito protetor na população-alvo. No entanto, para mulheres com *diabetes mellitus* tipo 2, a insulina ainda é considerada o tratamento de escolha durante a gestação.

Troglitazona

Outra droga utilizada no tratamento do diabetes é a troglitazona. Este fármaco é uma tiazolidinediona que atua em sítios regulatórios nucleares de células musculares e adiposas, melhorando diretamente a resposta desses tecidos à ação da insulina.

Estudos em animais, realizados pelo fabricante, usando doses até 8 vezes maiores que as utilizadas em humanos, não mostraram efeitos adversos na gestação ou na fertilidade de ratos. Foi relatado baixo peso ao nascer nos filhotes de ratos expostos no final da gestação a doses 2 vezes maiores que as utilizadas em humanos.

Assim como as biguanidas, a terapia a curto prazo com troglitazona mostrou induzir a ovulação espontânea em mulheres com síndrome do ovário policístico. Foi relatado o caso de uma paciente com essa condição que utilizou troglitazona até a quarta semana da gestação e teve desfecho normal.⁴

Seu uso é bastante restrito em razão de relatos de hepatotoxicidade. Em 2000, a troglitazona foi retirada do mercado americano devido à sua toxicidade e pela disponibilidade de agentes mais seguros para o tratamento do diabetes.

Não há estudos sobre a segurança da troglitazona na gestação, seu uso, portanto, não é recomendado para o tratamento do diabetes gestacional.

Acarbose (inibidores da α -glicosidase)

Os inibidores da α -glicosidase têm atuação no lúmen intestinal, onde inibem competitivamente as enzimas que permitem a absorção dos carboidratos, diminuindo assim a hiperglicemia pós-prandial e limitando a incidência de hiperinsulinemia. Como não induzem à produção de insulina, esse grupo de fármacos também não causa hipoglicemia. Apesar de seu perfil seguro, o tratamento prolongado pode ser afetado por efeitos adversos gastrintestinais.

Segundo o fabricante, estudos em ratos com doses nove vezes maiores que as utilizadas em humanos não produziram efeitos adversos na gestação. Especula-se uma possível interferência desta droga na maturação do pulmão do feto *in vivo*, uma vez que esta depende, em parte, da enzima glicosidase, a qual já foi inibida *in vitro* pela acarbose.⁴

Estudos sobre sua segurança na gestação em humanos ainda são escassos, um relato com 6 casos de mulheres grávidas expostas à acarbose, para tratamento de diabetes gestacional, mostrou sucesso nos 6 desfechos sem complicações.⁴

Pela não disponibilização de informações, os inibidores da α -glicosidase não são recomendados durante a gestação.

O Quadro 1 resume as informações mais relevantes sobre os antidiabéticos orais utilizados com mais frequência.

Quadro 1 – Classes de antidiabéticos orais e seus representantes, bem como desfechos reprodutivos, gestacionais e do recém-nascido.

Classe	Representantes	Comentário
Sulfonilureias de 1ª geração	Tolbutamina, Cloropropamida	Risco de hipoglicemia neonatal
Sulfonilureias de 2ª geração	Gliburida, Glipizida	Mínima transferência placentária Resultados promissores na gestação
Biguanidas	Metformina	Não estimulam as células beta pancreáticas fetais Resultados promissores na gestação
Tiazolidinediona	Troglitazona	Risco de hepatotoxicidade
Inibidores da α -glicosidase	Acarbose, Miglitol	Desconforto gastrointestinal

Adoçantes

Os adoçantes artificiais vêm sendo amplamente utilizados nas últimas décadas, tanto por indivíduos diabéticos quanto por pessoas que simplesmente desejam reduzir o consumo calórico diário.

Até hoje, não ficou demonstrado que os adoçantes sejam nocivos para o feto, todavia, alguns tipos de adoçantes devem ser evitados ou consumidos com moderação durante a gestação, pois podem atravessar a placenta, sendo absorvidos pelo bebê.

Em função das dúvidas em torno do uso de adoçantes pela população, no final da década de 1980, o Codex Alimentarius, órgão da ONU que regulamenta os alimentos, concluiu que, em doses pequenas, os adoçantes não punham em risco a saúde do consumidor. Comprovando o princípio básico da toxicologia, segundo o qual “tudo é tóxico, dependendo da dose”, o Codex determinou, então, para cada adoçante, a dose máxima que poderia ser consumida de forma segura por uma pessoa, a IDA (ingestão diária aceitável). A ingestão diária aceitável (IDA) segundo a FDA é de 50 mg/kg de peso corporal e, segundo a legislação brasileira, é de 40 mg/kg de peso corporal.

O adoçante de escolha na gestação é o aspartame; seu consumo é considerado seguro, desde que não usado por portadoras de fenilcetonúria.

A sucralose é um derivado clorado da sacarose. É aprovada pela FDA desde 1998 e considerado segura para a gestação. A IDA americana e a brasileira são de 15 mg/kg peso/dia.

Aspartame

É um éster dipeptídico, composto de fenilalanina e ácido aspártico, usado como adoçante de baixa caloria. Os estudos em animais que se encontram disponíveis não mostraram uma associação do seu consumo com aumento na incidência de defeitos congênitos.

Um estudo em ratos mostrou que, quando consumidas doses extremamente altas de aspartame, podem ocorrer lesões cerebrais; efeito este que não se repetiu, porém, quando testado em outros animais, como os macacos.⁴

A preocupação teórica quanto ao uso de aspartame na gestação foi levantada porque os níveis plasmáticos de fenilalanina são elevados após a ingestão de aspartame. Se, no caso, a gestante for homozigota ou até heterozigota para fenilcetonúria, ela poderá alcançar níveis tóxicos de fenilalanina plasmática para o feto. Então, mulheres com risco de desenvolver hiperfenilalaninemia devem evitar aspartame em excesso.¹³

Os estudos em humanos mostram que a exposição ao aspartame na gestação, quando consumido voluntariamente pelas mães (doses de 14-1.614 mg/kg/dia) não causa efeitos de toxicidade ao feto, pois o aspartame não cruza livremente a placenta.¹⁴

Na amamentação, o aspartame pode elevar os níveis de aspartato e fenilalanina no leite, mas esse aumento parece ser insignificante, quando comparado com as flutuações normais de aminoácidos no leite materno.⁴

Ciclamato e sacarina

O ciclamato e a sacarina estiveram sob suspeita de serem cancerígenos nas últimas décadas. Com base nessas dúvidas, o ciclamato chegou a ser proibido nos EUA, Reino Unido e Brasil. Durante 10 anos, os laboratórios produtores de adoçantes pressionaram por sua reintrodução no mercado, até que novos estudos afastaram a existência de potencial carcinogênico.

A FDA não recomenda o uso de sacarina durante a gestação devido ao seu poder fracamente carcinogênico demonstrado em ratos, assim como ainda não recomenda o uso de ciclamato para a população em geral, em função de relatos de problemas de câncer de bexiga em animais testados.

A sacarina e o ciclamato, além do acessulfame K, podem atravessar a barreira placentária, acumulando-se no tecido fetal em razão de sua lenta eliminação.⁴ A American Dietetic Association sugere moderação no uso da sacarina e do ciclamato na gestação.¹⁵

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beck F, Travers JP. Embryopathic effects of hypoinsulinaemia on rat embryos cultured in normoglycemic serum. *Teratology*, 1988, 37:445.

2. Khoury MJ, Becerra JE, Cordero JF, Erickson JD. Clinical-epidemiologic assessment of pattern of birth defects associated with human teratogens: application to diabetic embryopathy. *Pediatrics*, 1989, 84:658-65.
3. Reece EA, Homko CJ, Wiznitzer A. Hypoglycemia in pregnancies complicated by diabetes mellitus: maternal and fetal considerations. *Clin Obstet Gynecol*, 1994, 37:50-8.
4. Reproductive Toxicology Center (RTC). *Reprotox*. Software, Washington DC.
5. Greene, M.F. Oral Hypoglycemic Drugs for Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 343:1178-1179. October 19, 2000, no. 16.
6. Fanelli CG, Bolli GB. Sulphonylureas and pregnancy. *Eur J Endocrinol*, 1998, 138(6):615-6.
7. Homko CJ, Sivan E, Reece AE. Is there a role for antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? *Treat Endocrinol*, 2004, 3(3):133-9.
8. Koren G. Glyburide and fetal safety; transplacental pharmacokinetic considerations. *Reprod Toxicol*, 2001, 15:227-9.
9. Koren G; Gilbert C, Valois M. Metformin use during the first trimester of pregnancy. Is it safe? – *Canadian Family Physician*, 2006, 52:171-172.
10. Gargaun S, Ryan E, Greenblatt E, Fettes I, Shapiro H, Padjen A et al. Pregnancy outcomes in woman with Polycystic ovary Syndrome exposed to Metformin. *Can J of Clini Pharmacol*, 2003, 10:149.
11. Koren G, Gilbert C, Valois M. Pregnancy outcome after first trimester exposure to Metformin: a meta-analysis. *Can J of Clini Pharmacol*, 2005, 12:125.
12. Tran ND, Hunter SK, Yankowitz J. Oral hypoglycemic agents in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2004, 59(6):456-63.
13. Stegink LD, Koch R, Blaskovics ME, Filer LJ Jr, Baker GL, McDonnell JE. Plasma phenylalanine levels in phenylketonuric heterozygous and normal adults administered aspartame at 34 mg/kg body weight. *Toxicology*, 1981, 20:81-90.
14. Sturtevant FM. Use of aspartame in pregnancy. *Int J Fertil*, 1985, 30(1): 85-7.
15. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and non-nutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*, 2004, 104, 255-75.

MEDICAÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL

FABIANA DA COSTA MENEZES
ANDRÉ ANJOS DA SILVA
ALICE TAGLIANI RIBEIRO

Os fármacos do trato gastrointestinal (TGI) apresentam um amplo uso pela população em geral, sendo registrado que até 4% de todas as prescrições, nos Estados Unidos, abrangem esses tipos de agentes. De maneira geral, a maioria desses fármacos, excetuando-se o antiulceroso misoprostol (o qual será abordado em outro capítulo) e o sal colerético xenodiol (ambos na categoria X), está nas categorias A, B ou C da *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), não apresentando evidências de teratogenicidade em humanos nas doses terapêuticas. Contudo, cabe ressaltar que muitos desses agentes não apresentam estudos epidemiológicos conclusivos, e portanto permanece ainda incerta a sua segurança de uso durante a gestação.

ANTIDIARREICOS

Subsalicilato de bismuto

Uma grande variedade de sais de bismuto tem sido usada em diferentes preparações medicinais, porém, os estudos disponíveis sobre esse elemento são limitados.

Embora somente uma pequena fração do bismuto ingerido seja absorvida, há evidências de que ocorre concentração do elemento na placenta. Esse medicamento deve ser evitado na gestação, uma vez que os salicilatos podem ser absorvidos, levando a au-

mento da mortalidade perinatal, fechamento prematuro do ducto arterioso, hemorragia neonatal, diminuição no peso de nascimento, gestação e trabalho de parto prolongado.

Desse modo, o uso de subsalicilato de bismuto, assim como outros sais desse elemento, deve ser feito de forma parcimoniosa, especialmente no terceiro trimestre de gestação.

Difenoxilato

O difenoxilato é um opioide usado em combinação com atropina como antidiarreico. É estruturalmente similar à meperidina, e seu uso parece ser seguro durante os 2 primeiros trimestres de gestação. Pelo menos 187 casos de exposição no primeiro trimestre foram analisados e não demonstraram evidência de desenvolvimento de toxicidade. No entanto, os opioides devem ser evitados próximo ao parto por terem a propriedade de provocar depressão respiratória e síndrome da abstinência em neonatos.

Caopectato

Caopectato é uma mistura de caolim (silicato de alumínio) e pectina (polissacarídeo presente em plantas). Esse preparado é usado no tratamento da diarreia.

Por não ter se mostrado efetivo no tratamento da diarreia, não há estudos sobre os efeitos adversos desse composto durante a gestação. Geralmente é evitado durante a gestação por falta de evidências sobre sua efetividade.

Loperamida

Com base em estudos experimentais em animais, não se espera que a exposição à loperamida durante a gestação seja associada a risco maior de anomalias congênitas. Não foi encontrado um aumento desse risco em um estudo com 105 mulheres expostas à loperamida durante a gestação, embora 20% dos recém-nascidos tivessem 200 gramas menos que os bebês do grupo-controle.

Elixir paregórico

O elixir paregórico é uma tintura opioide usada por suas propriedades antidiarreicas. Como já citado, o uso de qualquer derivado opioide durante a fase tardia da gestação pode associar-se à apneia neonatal. Se a exposição for frequente, o recém-nascido poderá desenvolver uma síndrome de abstinência, caracterizada por irritabilidade, alterações gastrintestinais e várias disfunções autonômicas.

Não se demonstrou aumento de risco para malformações fetais pela exposição gestacional a esse agente.

CONCLUSÃO

Em pacientes gestantes com diarreia, a modificação na dieta, com redução da ingestão de gorduras, pode melhorar os sintomas. Embora os estudos em humanos sejam limitados, tanto a loperamida quanto o difenoxilato são considerados de baixo risco, podendo ser usados com moderação.

ANTIULCEROSOS

Cimetidina

A cimetidina é um antagonista do receptor H_2 que inibe a secreção gástrica. Durante a gestação, é usado no tratamento de úlcera péptica e na prevenção de aspiração de ácido gástrico (síndrome de Mendelson).

Em estudos em várias espécies de animais, não se evidenciou risco de teratogênese com a administração de doses muito superiores àquelas usadas em humanos. Há a possibilidade de que a exposição fetal prolongada à cimetidina possa inibir o processo de masculinização normal de um feto macho, mas ainda são necessários mais estudos para comprovar essas alterações androgênicas.

O uso de cimetidina antes do anestésico, em mulheres que serão submetidas à cesariana, tem como objetivo evitar aspiração de ácido gástrico, não sendo citados na literatura efeitos adversos em neonatos expostos.

A cimetidina é encontrada no leite materno, mas não foram relatados efeitos adversos nos estudos encontrados, sendo essa droga considerada compatível com a amamentação pelo Comitê de Drogas da Academia Americana de Pediatria.

Dessa forma, de acordo com a literatura disponível, não se atribui ao uso de cimetidina qualquer malformação congênita na prole de gestantes expostas.

Ranitidina

A ranitidina é um antagonista do receptor H_2 usado no tratamento de úlcera péptica ou síndrome de Mendelson. É considerado um medicamento de categoria B na gestação. Esse fármaco não tem sido associado à teratogenicidade na prole de ratos ou coelhos expostos.

Não foram encontradas diferenças na taxa de nascidos vivos, abortos espontâneos ou eletivos, idade gestacional, peso ao nascimento ou malformações maiores entre as usuárias de ranitidina e o grupo-controle. Os relatos em humanos não têm indicado aumento no risco de malformações maiores após o uso de bloqueadores H_2 durante a gestação ou no período pré-parto.

A ranitidina é excretada no leite materno e o comitê Working Group on Human Lactation, da OMS (Organização Mundial da Saúde), não recomenda o uso de ranitidina durante a lactação sem estudos adicionais que caracterizem a extensão do seu acúmulo no leite humano.

Famotidina

A famotidina é um antagonista do receptor H_2 , que é mais potente que a cimetidina e a ranitidina, sendo usada no tratamento de úlcera gástrica e duodenal, assim como em condições hipersecretórias, como a síndrome de Zollinger-Elisson. É considerada uma droga categoria B na gestação.

Estudos realizados em reprodução animal não demonstraram efeitos adversos com o uso desse agente. A quantidade relativamente pequena de estudos disponíveis sobre a famotidina, quando comparada a outros antagonistas do receptor H_2 , torna mais prudente a escolha de outro agente.

Nizatidina

A nizatidina é um antagonista do receptor H_2 desenvolvido para terapêutica de úlcera péptica.

Estudos em ratos e coelhos não obtiveram êxito em demonstrar um aumento de risco para malformações, quando houve exposição durante o período gestacional. Assim como a cimetidina, discute-se o efeito antiandrogênico da nizatidina.

Não se encontram disponíveis, na literatura, estudos em humanos que associem esse fármaco a qualquer alteração em fetos de gestantes expostas.

Omeprazol

O omeprazol é um inibidor da bomba de prótons. É usado no tratamento de úlcera gástrica e duodenal, esofagite de refluxo e condições de hipersecreção gástrica.

Há, na literatura, o relato de caso de uma gestante com síndrome de Zollinger-Elisson que fez uso de omeprazol durante 2 gestações consecutivas, resultando em neonatos

aparentemente normais. Em contrapartida, um segundo relato descreve o caso de uma gestante que fazia uso crônico de omeprazol e apresentou em 2 gestações fetos malformados (anencefalia e pé torto congênito, respectivamente).

Esses dados, porém, não são suficientes para se estabelecer uma relação entre o uso de omeprazol durante a gestação e as malformações congênitas observadas. No entanto, o número limitado de publicações impossibilita isentá-lo completamente dessa associação.

O omeprazol é encontrado no leite humano. Os poucos dados sobre a sua concentração e os efeitos em neonatos não são suficientes para determinar se há efeitos adversos durante a amamentação.

Lansoprazol

O lansoprazol é um inibidor da bomba de prótons usado no tratamento de úlcera duodenal, esofagite de refluxo e estados de hipersecreção gástrica.

Estudos reprodutivos e sobre toxicidades, em ratos e coelhos, não mostraram aumento nas anormalidades congênitas, mesmo com o uso de doses maternas consideradas tóxicas.

Um centro de estudo e informações sobre teratologia, relatou que 115 mulheres grávidas expostas a inibidores da bomba de prótons, 62 das quais usaram lansoprazol, não diferiram do grupo-controle em relação à taxa de anormalidades, abortos, partos prematuros ou idade gestacional no nascimento.⁸

Não se encontram na literatura dados sobre evidências de que sua utilização durante a gestação esteja relacionada a aumento de risco para malformações congênitas.

Cisaprida

É um agente pró-cinético usado no tratamento do refluxo gastroesofágico e doenças dispépticas. Não foram encontrados relatos de anomalias congênitas em 9 lactentes de mulheres, que foram tratadas com cisaprida durante o primeiro trimestre.⁹ Um grupo de investigadores identificou 128 mulheres grávidas que foram expostas à cisaprida durante a gestação, incluindo 88 durante o primeiro trimestre.¹⁰ Na análise do desfecho dessas gestações, em comparação com um grupo similar de gestantes não expostas, não houve diferença nas taxas de nascidos vivos, abortos espontâneos ou terapêuticos, diagnóstico de sofrimento fetal e malformações maiores ou menores.¹⁰

A cisaprida pode aumentar o número de resultados gestacionais adversos em experimentos animais em associação com arritmias cardíacas, tendo sido retirada do mercado americano em 2000 por esse risco em potencial.

Sucralfato

O sucralfato é um complexo de hidróxido de alumínio e sacarose sulfatada usado para cicatrização de úlceras.

Alguns estudos experimentais em animais indicaram que o alumínio administrado em gestantes pode cruzar a placenta e acumular-se nos tecidos fetais, causando aumento na morte fetal e reabsorção em ratos, assim como anormalidades no crescimento do esqueleto ósseo e comprometimento da aprendizagem e da memória da prole tratada. Tais efeitos foram produzidos com a administração parenteral de alumínio, mas não após a administração oral.

O alumínio é excretado pelo leite humano em pequenas quantidades que não foram associadas a efeitos tóxicos em neonatos expostos. Não foram encontrados relatos que evidenciem aumento no risco de malformações congênitas em fetos de gestantes usuárias de sucralfato. Dessa forma, de acordo com a literatura, esse agente não apresenta risco teratogênico.

ANTIEMÉTICOS

As náuseas e vômitos durante a gestação são considerados uma síndrome que ocorre durante o primeiro trimestre, acometendo aproximadamente 50% das gestações, e costuma estar associada a gestantes mais jovens, peso materno aumentado, primiparidade e uma história prévia de vômitos, se a paciente for multípara. Um caso extremo desses distúrbios é a hiperêmese gravídica, a qual ocorre em 1 a 2% de todas as gestações, sendo acompanhada de perda de peso, cetonemia, acetonúria e profunda depleção volumétrica. A maioria das pacientes costuma apresentar melhora com um manejo conservador, o qual inclui evitar alimentos em situações que evoquem os sintomas, fracionamento de refeições e o decúbito elevado.¹ Em caso de uso de medicações, é importante ressaltar que a maior parte dos agentes antieméticos não costuma estar associada a um potencial teratogênico, e seu emprego obedece a uma relação risco-benefício para a gestante, sendo preferível optar por medicações mais bem estudadas dentro da classe dos antieméticos.

Metoclopramida

É um agente pró-cinético da família das benzamidas, sendo um bloqueador dopaminérgico do sistema nervoso central. Estudos em animais, com doses até 250 vezes maiores que as empregadas em humanos, não evidenciaram aumento na taxa de malformações congênitas e apenas um estudo em ovelhas relatou au-

mento da frequência cardíaca fetal, quando administrado na gestação a termo.² Em humanos, em um estudo com 128 gestantes e outro com 192 gestantes, não houve evidências de uma associação desse fármaco com um aumento na taxa de malformações congênitas.³ Um estudo dinamarquês identificou 309 mulheres com gestações únicas e prescrição de metoclopramida. Quando comparadas com 13.327 controles, não houve diferença nos riscos de malformações, baixo peso ao nascer ou parto prematuro.⁴ Em 6 relatos de caso de administração desse fármaco no início da gestação, igualmente não houve efeitos embriofetais deletérios. Adicionalmente, quando a administração se deu durante o parto, não houve casos em humanos de alterações hemodinâmicas ou neurocomportamentais neonatais.

Dimenidrinato

É um sal cloroteofilínico do anti-histamínico difenidramina. Estudos em animais evidenciaram, assim como no caso de outros anti-histamínicos, defeito de palato, mandíbula e micromelia, secundários à ligação de um metabólito ativo à cartilagem, deslocando os depósitos de cálcio.

Em humanos, um estudo de caso-controle com 266 pacientes e um estudo de coorte com 64 gestantes, expostas no primeiro trimestre de gestação, não evidenciaram teratogenicidade.³ Já um estudo do *Colaborative Perinatal Project*, com 697 exposições em qualquer período da gestação e 319 exposições no primeiro trimestre, mostrou um aumento na taxa de malformações cardiovasculares e de hérnia inguinal, cuja significância estatística não pôde ser estabelecida, tornando esse achado controverso.⁵ Com base nos dados da literatura, Smith *et al.* preconizam os anti-histamínicos, por exemplo, o dimenidrinato, doxilamina, difenidramina, meclizina e ciclizina, como fármacos de primeira escolha para o tratamento de náusea e vômitos durante a gestação.

Buclizina

É um anti-histamínico piperazínico. Estudos em animais evidenciaram teratogenicidade manifestada por defeitos de palato e de mandíbula, característicos de outros anti-histamínicos nesses estudos.²

Em humanos, um estudo conduzido pelo *Colaborative Perinatal Project*, o qual abrangeu 66 exposições durante a gestação, sendo 44 no primeiro trimestre, não evidenciou teratogenicidade.⁵ Contudo, o fabricante contraindica o uso desse agente no final da gestação, devido ao risco teórico inerente de fibroplasia retrolental secundária ao uso de anti-histamínicos nas 2 últimas semanas de gestação.

Doxilamina

É um anti-histamínico com propriedades antieméticas. Logo após o seu lançamento no mercado norte-americano, combinada com a piridoxina (sob o nome comercial de Bendectin), relatos de casos isolados de defeitos de redução de membros levaram a um grande número de processos contra o fabricante, sendo o produto retirado do mercado. Contudo, estudos de coorte e de caso-controle não evidenciaram um aumento na taxa de malformações congênitas nos grupos expostos a tal fármaco, sendo aprovado o seu uso na gestação em outros países, como o Canadá.

Granisetrona

É um antagonista seletivo do receptor 5-HT³ com pouca ou nenhuma atividade por outros receptores de serotonina, sendo utilizado na prevenção de náuseas e vômitos em pacientes portadores de neoplasias recebendo tratamento com drogas citotóxicas. Estudos em animais, com doses de 96 até 146 vezes maiores que as empregadas em humanos não demonstraram potencial teratogênico.²

Em relação a humanos, não é conhecido se a granisetrona cruza a placenta, porém o seu peso molecular relativamente baixo permite que isto possa ocorrer. Há um relato de caso de uma mulher tratada com quimioterapia e granisetrona, durante o terceiro trimestre da gestação, por causa de um sarcoma. A criança nasceu pequena, mas sob outros aspectos normal, com um seguimento de 2 anos de idade. Não há relatos suficientes, na literatura, de exposição a esse agente em humanos devido à indicação restrita desse fármaco.

Ondansetrona

É um agente da mesma família da granisetrona, igualmente utilizado para o controle de náuseas e vômitos em pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica. Estudos em ratos não evidenciaram teratogenicidade, porém um estudo em coelhos com doses altas demonstrou restrição do crescimento intrauterino e atraso da ossificação na prole exposta, provavelmente secundários à intoxicação materna. Há 3 relatos de caso na literatura, com exposições que variam de 11 a 33 semanas, sem efeitos adversos para a saúde embriofetal.³ Um estudo randomizado duplo-cego comparou ondansetrona intravenosa à prometazina para hiperêmese gravídica. Não houve diferença na efetividade dos dois regimes e a ondansetrona foi bem tolerada.⁶

Prometazina

É um anti-histamínico fenotiazínico utilizado eventualmente como antiemético, na gestação, e como fármaco adjuvante a analgésicos narcóticos durante o parto. Foi encontrado um aumento na taxa de baixo peso ao nascer em ratos expostos.² Em humanos, uma avaliação de 1.197 gestações com exposição a esse fármaco encontrou um aumento na taxa de cardiopatia congênita, porém o uso de outras medicações, doença materna, ou o acaso, podem ser responsáveis por esse resultado.³ Em um pequeno grupo de recém-nascidos, foi observada depressão respiratória neonatal significativa, quando a exposição ocorreu próxima ao parto, contudo 3 extensas séries de casos não demonstraram tal efeito adverso. Já alterações comportamentais e eletroencefalográficas temporárias foram vistas em 33 recém-nascidos com exposição durante o parto. Como outro efeito adverso observado com a exposição nesse período se encontra uma diminuição da agregação plaquetária neonatal, a qual costuma ser menos importante do que a materna, e de significância clínica desconhecida. Desse modo, o uso no período perinatal do fármaco é contraindicado por alguns autores e anti-histamínicos não fenotiazínicos são preferíveis nesse período.³

Prochlorperazina

É um antiemético fenotiazínico que cruza a placenta facilmente. Entretanto, estudos realizados não encontraram aumento no risco de desfechos adversos na gestação. No *Colaborative Perinatal Project*, 877 gestantes foram expostas a esse fármaco no primeiro trimestre e 2.023 tiveram exposição em qualquer período. Nenhuma evidência foi encontrada para malformações, efeitos no peso ao nascer ou no escore de inteligência após 4 anos de idade.

Domperidona

É um antagonista dopaminérgico, com propriedades pró-cinéticas, e utilizado como antiemético. Não se sabe se esse fármaco atravessa a placenta, mas a sua biodisponibilidade após ingestão oral é baixa. Não há dados na literatura sobre a exposição a esse agente em humanos.

ANTIÁCIDOS

A *pirose* é extremamente comum durante a gestação, ocorrendo em mais de 50% das pacientes normalmente durante o segundo e o terceiro trimestre. O manejo

inicial das pacientes costuma ser conservador, baseando-se em medidas como dieta hiperfracionada em pequenas quantidades, evitar alimentação duas horas antes do decúbito ou evitar deitar-se por trinta minutos a uma hora após as refeições. No que concerne ao manejo farmacológico, o emprego de antiácidos como hidróxido de alumínio ou magnésio é preferível ao uso de bicarbonato de sódio ou trissilicato de magnésio. Normalmente, esse manejo geral é responsável por melhora em 95% das gestantes, sendo as medidas mais agressivas, como uso de bloqueadores H₂, reservadas aos casos refratários.¹

A maioria das preparações comerciais dos antiácidos contém sais de magnésio, cálcio ou alumínio. Os dados disponíveis na literatura não sugerem efeitos teratogênicos associados ao uso desses sais minerais durante a gestação. Contudo, foram observados efeitos embriotóxicos com antiácidos contendo bicarbonato de sódio, os quais produziram alcalose metabólica e outros distúrbios hidroeletrólíticos, tanto na gestante quanto no feto, quando em altas doses. Igualmente, o trissilicato de magnésio em uso prolongado e em altas doses pode causar nefrolitíase silicosa, hipotonia, disfunção respiratória e falência cardiovascular no feto exposto.

ANTIFLATULENTOS

Simeticona

É uma mistura de polissilaxanos e gel de sílica. Não encontramos estudos reprodutivos em animais referentes a esse agente. Em humanos, um estudo envolvendo 248 recém-nascidos expostos à simeticona no primeiro trimestre evidenciou um aumento na taxa de cardiopatias congênitas, porém outros fatores, como doença materna, uso de outros fármacos, ou o acaso, poderiam estar envolvidos. Há somente 1 caso na literatura de sua administração durante o trabalho de parto sem efeitos adversos para o recém-nascido.³

LAXANTES

A constipação é um problema comum em gestantes saudáveis, sendo estimada uma incidência de 11 a 31% em todas as gestações. O tratamento considerado ideal seria conservador, constituído de um aumento da ingestão hídrica e de fibras na dieta, dando-se preferência a preparados de fibras naturais ao uso de qualquer medicação. O uso de laxantes estimulantes do peristaltismo precisa ser evitado devido a um potencial efeito útero-tônico.

Óleo mineral

É um laxativo emoliente, considerado uma mistura de hidrocarbonetos derivados do petróleo, e com uma taxa mínima de absorção. O seu uso crônico potencialmente levaria à diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis, contudo não há estudos em animais ou em humanos que evidenciem uma significância clínica para esse evento. Não foram encontrados estudos epidemiológicos sobre o seu uso durante a gestação em humanos.

Lactulose

É um dissacarídeo sintético, que é biodegradado por bactérias do cólon para ácidos de baixo peso molecular, como os ácidos acético, láctico e fórmico, levando à inibição da absorção de amônia. Cabe ressaltar que esse agente é absorvido em pequena quantidade pelo organismo, em cerca de 3% somente. Estudos em animais com doses 2 a 4 vezes maiores que a administrada em humanos não evidenciaram teratogenicidade.

Em humanos, não há estudos epidemiológicos e nem relatos de casos na literatura, mas o risco fetal dessa exposição parece ser mínimo.

Fenolftaleína

É um trifenilmetano, usado como laxante e catártico, com um mecanismo de ação similar ao dos laxantes antraquinônicos. Este agente apresenta taxas de absorção sistêmica de até 15% somente e não é reconhecido que essa droga cruze a placenta, apesar de seu peso molecular ser suficientemente baixo para que isso ocorra. Estudos em animais em geral não evidenciaram teratogenicidade; contudo, há um estudo em ratos associando o seu uso à diminuição da fertilidade e a aumento na taxa de natimortalidade.² Em humanos, um estudo conduzido pelo *Colaborative Perinatal Project* com 806 gestantes expostas, sendo 236 no primeiro trimestre de idade gestacional, não evidenciou um aumento na taxa de malformações congênicas ou de qualquer outro evento desfavorável.⁵ A superdosagem desse fármaco está associada a distúrbios eletrolíticos e desidratação materna resultantes da catarse excessiva, os quais podem, por sua vez, afetar o equilíbrio hidroeletrólítico fetal.

Docusato de sódio (diotilsulfocinato)

É um agente emulsificante. Estudos em ratos não evidenciaram um aumento na taxa de malformações congênicas.² Estudos em humanos, com números amostrais que va-

riam de 116 a 792 pacientes, não evidenciaram nenhum efeito deletério para o embrião ou feto. Contudo, o uso crônico desse agente, assim como de qualquer outro laxante, apresenta o potencial risco para hipomagnesemia transitória neonatal, tendo sido relatado um caso na literatura de tal quadro.³

Cáscara sagrada

É um derivado natural antraquinônico. Estudos em animais não evidenciaram aumento na taxa de malformações congênitas ou de qualquer efeito embriotóxico.² Em humanos, um estudo efetuado pelo *Colaborative Perinatal Project*, com 53 exposições no primeiro trimestre e 188 exposições em qualquer momento da gestação, também não evidenciou um potencial teratogênico para este agente.⁵

Casantranol

É um derivado antraquinônico natural, tendo a mesma origem da cáscara sagrada. Estudos em animais não demonstraram um potencial teratogênico para este agente.² Igualmente, dois estudos em humanos, um com 191 gestantes (21 delas se encontravam no primeiro trimestre) e outro com 96 pacientes não evidenciaram teratogenicidade.³

Sena

A sena contém glicosídeos antraquinônicos naturais, os quais são pró-drogas, sendo convertidos por enzimas bacterianas no cólon em um agente ativo oxidante. Essa substância não produziu efeitos reprodutivos adversos, quando testada em ratos. Nenhum efeito teratogênico foi observado na prole de ratos ou coelhos tratados durante a gestação com doses de sena 2 a 100 vezes maiores que as usadas em humanos. Não há relatos na literatura associando o uso desse agente a efeitos desfavoráveis na gestação de humanos, contudo, não há estudos epidemiológicos, para uso após o primeiro trimestre, a menos que a condição subjacente da mãe exija betabloqueio contínuo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cunninham JT. Upper Gastrointestinal Tract. In: Gleicher N. (ed.) Principles & Practice of Medical Therapy in Pregnancy. Stamford: Apple & Lange, 1998, p. 1.096-1.101.
2. Shepard TH (ed.) Catalog of Teratogenic Agents. Baltimore: John Hopkins University Press, 1992.

3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. In: Witchell CW. (ed.) Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
4. Sorensen HT, Nielsen GL, Christensen K et al. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. The Euromap study group. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 49(3):264-8.
5. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and drugs in pregnancy. In: Heinonen OP. (ed.) Littleton: Publishing Science Group, Inc., 1997.
6. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174:1565-8.
7. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy (a randomized, double-blind study controlled with placebo). *J Hepatol*, 1997, 27:1022-1028.
8. Diav-Citron O, Arnon J, Szechtman S, Schaefer C et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: A multicenter prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(3):269-75.
9. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998, 105:882-889.
10. Bailey B, Addis A, Lee A et al. Cisapride use during human pregnancy: a prospective, controlled multicenter study. *Dig Dis Sci*, 1997, 42:1848-1852.

FÁRMACOS PARA ENXAQUECA

DANIEL DE FREITAS GOMES SOARES

Enxaqueca é um distúrbio neurovascular comum, crônico e incapacitante, caracterizado por crises de dor de cabeça intensa, disfunção autonômica e, em alguns pacientes, uma aura envolvendo sintomas neurológicos.^{1,2}

É importante uma distinção entre enxaqueca e os diversos tipos de cefaleia – especialmente cefaleia do tipo tensional – para que uma terapia adequada seja prescrita. Entretanto, qualquer cefaleia recorrente é mais provavelmente alguma forma de enxaqueca e, portanto, responsiva à terapia com antieméticos.³

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ENXAQUECA (CRITÉRIOS DA INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY PARA ENXAQUECA SEM AURA).⁴

- Crises episódicas de cefaleia que duram de 4 a 72 horas com dois dos seguintes sintomas:
 - Dor unilateral
 - Pulsante
 - Agravamento com movimento
- Dor de intensidade moderada ou intensa somada a um dos seguintes sintomas:
 - Náusea ou vômito
 - Fotofobia ou fonofobia

A ocorrência de enxaqueca em mulheres é influenciada por alterações hormonais ao longo da vida.^{5,6} Um efeito benéfico da gestação na enxaqueca, principalmente durante os dois últimos trimestres, foi observado em 55 a 90% das mulheres que estavam grávidas, independentemente do tipo de enxaqueca.⁵

Uma grande porcentagem das mulheres com enxaqueca associada ao ciclo menstrual apresenta melhora dos sintomas durante a gravidez.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Dormir e alimentar-se regularmente, praticar exercícios físicos, ter períodos de relaxamento e evitar picos de estresse e “gatilhos” que precipitem as crises (alimentos ou hábitos) podem ser eficazes na profilaxia das crises, além de diminuir as doses necessárias das medicações.⁷

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Há inúmeras classes de medicamentos com eficácia comprovada para o tratamento da enxaqueca (Quadro 1). O grau de resposta a cada uma delas, entretanto, varia entre os pacientes, o que leva muitos deles a experimentar uma grande variedade de drogas, sozinhas ou em combinação. Portanto, o tratamento ideal para cada paciente muitas vezes é descoberto após várias tentativas.^{1,3,8}

As medicações para o tratamento da enxaqueca podem ser classificadas em profiláticas, em geral de uso diário independentemente da presença de sintomas, e drogas para tratamento agudo.^{3,8}

Quadro 1 – Drogas com eficácia comprovada na enxaqueca.

Drogas/Classe de drogas	
Paracetamol	
AINEs	Ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno, indometacina, naproxeno
Antieméticos	Metroclorpramida, prometazina, proclorperazina, difenidramina
Derivados do <i>ergot</i>	Ergotamina, di-hidroergotamina
Triptanos	Sumatriptano
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina, nortriptilina
Antagonistas serotoninérgicos	Metisergida, ciproeptadina
Betabloqueadores	Propranolol, atenolol, timolol, metoprolol, nadolol
Inibidores da monoamina oxidase – MAO	Fenelzina, isocarboxazida
Bloqueadores de canais de cálcio	Flunarizina, diltiazem, verapamil, nifedipino, nimodipino

Adaptado de Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, 2006.

Geralmente, se a cefaleia ocorrer 1 a 2 vezes por mês, não há necessidade de terapia preventiva, uma vez que as doses necessárias para reduzir a frequência das crises quase sempre produzem efeitos adversos importantes e intoleráveis.³ Por isso, quando indicadas dentro de uma relação risco/benefício aceitável, cada droga deve ser iniciada em baixas doses, recebendo aumentos graduais até um máximo tolerável.

Ácido acetilsalicílico

Ácido acetilsalicílico (AAS) é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), inibidor da síntese de prostaglandinas, usado como analgésico e antipirético. A vantagem do AAS, assim como dos demais AINEs, está no manejo das cefaleias recorrentes ou contínuas, pois em doses plenas repetidas apresentam efeito mais duradouro do que os demais analgésicos não opioides.

Os salicilatos em geral não são teratogênicos em humanos, porém seu uso prolongado tem sido associado a conceitos de baixo peso ao nascimento. O uso de AINEs no terceiro trimestre pode prolongar o tempo de protrombina e, assim, aumentar a ocorrência de complicações durante o parto, hemorragia pós-parto e mortalidade perinatal, estando seu uso contraindicado nesse período.^{10,11} Os riscos associados ao uso de aspirina (AAS) são, portanto, considerados pequenos quando esse agente é utilizado episodicamente e sendo evitado durante o último trimestre de gestação.⁵

Paracetamol (acetaminofen)

Paracetamol é um analgésico que inibe a síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central. Segundo a literatura atual, seu uso durante a gestação não se associa a aumento do risco de desfechos gestacionais desfavoráveis, sendo por isso considerado o analgésico e antipirético de escolha nesse período, na dose de 1.000mg, já que 500mg não mostraram superioridade ao placebo no controle da enxaqueca.^{11,12}

Já foram relatados casos de sobredose de acetaminofen durante a gestação, porém nenhum deles resultou em malformação fetal.^{13,14}

Dose de 1.000mg de paracetamol por via oral é considerada a primeira escolha no tratamento da enxaqueca aguda durante a gestação.

Dipirona

Uma vez que a dipirona não apresenta eficácia superior aos demais analgésicos e por ainda apresentar um risco de efeitos adversos graves, como agranulocitose potencialmente fatal, alguns autores defendem que seu uso seja proscrito.¹⁵

Dois estudos epidemiológicos associam o uso de dipirona durante a gestação a aumento de risco para neoplasias malignas na infância.^{16,17} Porém, esses mesmos estudos não concordam quanto ao tipo de neoplasia.

Derivados do *ergot*

As principais vantagens dessa classe de medicamentos são o baixo custo e a longa experiência de uso. As maiores desvantagens são sua farmacologia complexa, absorção errática e falta de evidências que garantam doses efetivas, seu potente e sustentado efeito vasoconstritor generalizado (o qual é associado a eventos vasculares indesejados) e elevado potencial de abuso e de cefaleia rebote.¹⁸

Alcaloides do *ergot* podem também diminuir a produção de prolactina; uma de suas preparações (bromocriptina) é usada para suprimir a lactação. Não foi demonstrado, entretanto, que tratamentos curtos com essas drogas, com o objetivo de aumentar contrações uterinas, tenham resultado em efeitos adversos na lactação.

Ergotamina

Sua importância obstétrica reside na contração da musculatura lisa, principalmente uterina, que essa droga provoca, já tendo sido relatados casos de hipóxia fetal por esse motivo.¹⁰ Deve-se ficar muito atento às preparações em que é adicionada cafeína, o que aumenta a quantidade e a velocidade de absorção da ergotamina. Entretanto, há pouca correlação entre os níveis plasmáticos e os efeitos sistêmicos.

As propriedades farmacológicas da ergotamina são variadas e complexas. No útero, ocorre aumento na força das contrações. Com doses maiores também ocorre aumento no número de contrações. Já no sistema cardiovascular, causa constrição de artérias e veias. Nas doses usadas para tratamento da enxaqueca, ocorre uma pequena elevação da resistência vascular periférica, sem repercussão na pressão sanguínea. A administração venosa de ergotamina causa rápida hipertensão, que desaparece em poucas horas por efeito de receptores adrenérgicos alfa.¹⁰ Até o momento, não existem estudos mostrando aumento na incidência de malformações em animais tratados com ergotamina.

Os estudos em seres humanos são ainda mais raros, limitando-se a relatos de casos (Quadro 2). O grande problema desses trabalhos é a incerteza de exposição materna e informação limitada quanto à intoxicação. Entretanto, quase todos os casos apontam para uma lesão isquêmica como a responsável pelas malformações.

Acredita-se atualmente que, se usada com dose e esquemas adequados, a ergotamina apresenta riscos teratogênicos muito baixos. Todavia, ainda não existem estudos com metodologia adequada para corroborar essa ideia.

Assim sendo, o seu uso deve ficar sob suspeita, tentando-se evitá-la em qualquer período gestacional.

Quadro 2 – Relatos de casos de malformações congênicas associadas à exposição materna à ergotamina.

Autor	Tipo de exposição	Desfecho
Peeden <i>et al.</i> (1979)	Inalação de ergotamina 1 a 2 vezes/semana nas primeiras 8 semanas de gestação	Massa perineal, ânus e vagina imperfurados
Spranger <i>et al.</i> (1980)	Ergotamina/cafeína: 3 supositórios no segundo mês de gestação	Contratura de articulações, hipoplasia muscular, hipoplasia digital, hidrocefalia
Graham <i>et al.</i> (1983)	Ergotamina/cafeína: 6 a 8 comprimidos/dia durante toda gravidez	Atresia de jejuno
Huges e Goldstein (1988)	Ergotamina/cafeína: 1 a 4 supositórios/semana e propanolol durante o primeiro trimestre	Microcefalia e paraplegia
Verloes (1990)	Ergotamina/cafeína: supositórios usados aos 4,5 meses de gestação	Paraplegia e artrogripose
De Groot <i>et al.</i> (1993)	Ergotamina/cafeína: supositórios na 39ª semana de gestação	Sofrimento fetal

Adaptado de Kacso G, Terézhalmy GT, 1994.

Di-hidroergotamina e di-hidroergocristina

Não há evidências de que essas substâncias sejam teratogênicas em humanos. Entretanto, pelo fato de a ergotamina ter atividade estimuladora da contração uterina, não se recomenda seu uso durante a gravidez.

Triptanos

Triptanos são drogas agonistas de receptores de serotonina com efeito vasoconstritor. Em comparação com os derivados do *ergot*, os triptanos apresentam notáveis van-

tagens, como farmacologia mais seletiva, farmacocinética simples e consistente, instruções de prescrição com evidências que a embasam, eficácia fundamentada em ensaios clínicos bem delineados, efeitos adversos moderados e segurança bem estabelecida. As desvantagens mais importantes são os custos mais elevados e as restrições em presença de doença cardiovascular.¹⁹

Durante as crises, a absorção oral pode ser atrasada, podendo haver vantagem em administrações parenterais (*sprays* nasais, inaladores ou injeções) ou retais. A maioria dos pacientes, entretanto, prefere formulações orais.

O material disponível sobre o uso dessas drogas durante a gestação é ainda muito escasso. Dessa forma, os representantes mais novos, como rizatriptano, naratriptano e zolmitriptano são usados com base nos resultados obtidos em estudos com o sumatriptano, droga com maior experiência de uso.

Sumatriptano

Os ensaios clínicos disponíveis na literatura a respeito da exposição fetal ao sumatriptano são, em geral, mal delineados e trazem dados conflitantes.

Uma revisão sistemática da literatura médica foi conduzida a partir de dados de estudos em animais, ensaios pré-clínicos, registros nacionais de nascimentos e serviços de informação sobre agentes teratogênicos. A síntese das informações dessas fontes mostra um aumento do risco de malformações fetais devido ao uso de sumatriptano, o que é ratificado por dados de exposições inadvertidas durante a gravidez.

Entretanto, a empresa fabricante (GlaxoSmithKline) mantém um registro sobre exposições ao sumatriptano durante a gestação. Até 2005, 460 gestações foram prospectivamente monitoradas. Dos 401 casos que incluíram exposição no primeiro trimestre, 355 resultaram em nascidos-vivos, 27 em abortamentos espontâneos, 14 abortamentos induzidos e 5 natimortos. Houve 15 relatos de malformações fetais, que incluíram defeitos de septo ventricular (4 casos, 1 deles também exposto ao naratriptano), deformidade de membros, hérnia diafragmática, trissomias e fenda labial.²⁰ A ocorrência de 4 casos de defeitos de septo ventricular, entretanto, não excede a incidência desse defeito encontrada em outros relatos.

Além disso, em outro estudo prospectivo, realizado por um serviço de informações sobre agentes teratogênicos, a taxa de anomalias congênitas não foi maior do que a esperada para a população não exposta, entre 86 mulheres tratadas com sumatriptano durante o primeiro trimestre de gestação.²¹

Os triptanos, embora demonstravelmente efetivos no tratamento da enxaqueca em condições normais, devido à falta de estudos confiáveis que sustentem seu uso, devem ser evitados durante a gestação.

Metisergida

Devido à sua ação antagonista da atividade serotoninérgica, há certo receio de que a metisergida apresente toxicidade fetal por antagonizar os efeitos da serotonina no tecido vascular e nas transmissões sinápticas. A serotonina é um constritor das artérias umbilicais humanas e sua ação vasotônica foi antagonizada por metisergida em estudos *in vitro*.^{22,23} Estudos em animais não mostram aumento no risco de malformações.²⁴

Pode, em algumas pacientes, causar ganho de peso e edema periférico. Menos frequentemente, pode haver náuseas, vômitos, desconforto abdominal, câibras, insônia, confusão mental, angina, constrição de vasos maiores, fibrose vascular mesentérica e infarto vesical pequeno. Recomenda-se, dessa forma, o uso da menor dose terapêutica possível, e que esta não seja mantida por mais de 5 meses.

Em gestantes, em vista de seu perfil de efeitos adversos e à escassez de trabalhos que nos demonstrem seus reais riscos para o feto, o uso dessa medicação está desaconselhado.

Antieméticos

Drogas antieméticas, usadas como tratamento adjuvante para controle de náuseas e vômitos associados à enxaqueca, têm-se mostrado seguras quanto ao risco de malformações fetais, especialmente no segundo e no terceiro trimestre.⁵

**O uso de metoclopramida é considerado seguro durante a gestação.
É também pouco provável que a proclorperazina seja prejudicial ao feto,
principalmente nos trimestres finais de gestação.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lance JW, Goadsby PJ. Mechanism and management of headache. 6th ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998.
2. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. Oxford, England: Isis Medical Media, 1998.
3. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – Current understanding and treatment. *N Engl J Med*, 2002, 346(4):257-270.
4. Critérios diagnósticos para enxaqueca sem aura. Disponível no site: http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/02_teil1/01.01.00_migraine.html
5. Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in Pregnancy: What are the Safest Treatment Options? *Drug Safety*, 1998, 19:383-388.
6. Stewart WF, Lipton RB, Chee E et al. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs, *Neurology*, 2000, 55:1517-1523
7. Silberstein SD, Rosenberg J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology*, 2000, 54:1553.

8. Goadsby PJ, Olesen J. Diagnosis and management of migraine. *BMJ*, 1996, 312:1279-83.
9. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilman's, *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10 ed. McGraw-Hill, 2006.
10. Kacso G, Terézhalmy GT. Acetylsalicylic acid and acetaminophen. *Dent Clin N Am*, 1994, 38:633-642.
11. Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia*, 2003, 23: 59-66.
12. Niederhoff H, Zahradnik HP: Analgesics during pregnancy. *Am J Med*, 1983, 75:117-20.
13. Roberts I et al. Paracetamol metabolites in the neonate following maternal overdose. *Br J Clin Pharmacol*, 1984, 18:201-206.
14. McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdosage in pregnancy. Analysis of the outcomes of 300 cases referred to the teratology information service. *Reprod Toxicol*, 1997, 11:85-94.
15. Fuchs, FD. Dypirone: the risk of agranulocytosis should restrict its use. *Ciência e Cultura*, 1988, 40:1089-1091.
16. Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms' tumor. *Brazilian Wilms' Tumor Study Group. Epidemiology*, 1996, 7:533-535.
17. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res*, 2001, 61:2542-6.
18. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*, 2000, 123:9-18.
19. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The headaches*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
20. Sumatriptan and Naratriptan Interim Report: 1 January 1996 through 31 October 2005. Wilmington, NC: Charles River Laboratories Clinical Services, February, 2006.
21. Shuhaiber S, Pastuszak A, Schick B et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan. *Neurology*, 1998, 51:581-3.
22. Bjro K, Stray-Pedersen S. In vitro perfusion studies on human umbilical arteries. I. Vasoactive effects of serotonin, PGF2 alpha and PGE2. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1986, 65:351-5.
23. McGrath JC et al. Characterization of the receptor mediating contraction of human umbilical artery by 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol*, 1985, 84:199-202.

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

ROSSANA MIZUNSKI PERES

ANNE ORGLER SORDI

O câncer na gestação é uma situação muito delicada, pois pode acarretar danos graves tanto para a mãe, quanto para o feto. A ocorrência de câncer durante a gestação é estimada em 0,2 a 1 caso em 1.000 gestações, sendo os mais frequentes o câncer de mama, o câncer de colo de útero e as leucemias. A doença em si já é um fator de risco para a gestação, pois efeitos sistêmicos, principalmente desnutrição e hipertermia, secundárias à neoplasia, podem interferir no desenvolvimento embriofetal. Como os agentes antineoplásicos podem ser prejudiciais para a gestação, o tratamento do câncer em mulheres grávidas deve ser muito bem discutido e avaliado como uma relação risco benefício.

Os agentes antineoplásicos são um grupo de medicamentos bastante conhecidos por seu efeito teratogênico. A maioria deles atua impedindo a replicação celular, interferindo em algum estágio da síntese de DNA ou RNA. Outras vezes, interrompem algum as vias metabólicas essenciais e destroem macromoléculas não somente no tecido tumoral, mas também no tecido normal, o que se reflete nos seus efeitos sistêmicos.¹ O fato de os agentes antineoplásicos agirem principalmente nos tecidos em maior replicação aumenta seu efeito teratogênico, pois a grande maioria desses agentes atravessa a barreira placentária e acaba atingindo os tecidos embriônicos e fetais.

A teratogenicidade dessas drogas vai depender do tempo de exposição, da dose empregada e das características de permeabilidade placentária

Uma alta solubilidade lipídica, baixo peso molecular e pouca ligação às proteínas plasmáticas favorecem a transferência da droga da mãe para o feto. Além disso, a suscetibilidade genética

aos efeitos teratogênicos deve ser considerada.⁴ O feto pode também ser afetado por procedimentos diagnósticos, radioterapia e doença metastática.⁹

Os riscos mais evidentes dos quimioterápicos já estudados são de alterações no crescimento embriofetal, toxicidade, teratogênese, danos genéticos e carcinogênese:

Alterações no crescimento embriofetal: risco aumentado de baixo peso ao nascimento. A frequência de parto prematuro espontâneo é a mesma da população em geral, mas a de parto prematuro induzido é maior.

Toxicidade: mielotoxicidade (anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia), cardiotoxicidade (necrose miocárdica difusa) e toxicidade endócrina (disfunção da tireoide e adrenal).

Risco teratogênico: o risco de malformações congênitas com combinações de drogas é levemente aumentado em relação ao observado com agentes únicos (25% *versus* 17%). Se excluirmos os casos de uso de agentes antimetabólicos ou uso concomitante de radioterapia, o risco cai para aproximadamente 6%.

Risco genético: a transmissão vertical de fatores carcinogênicos ocorre principalmente para tumores com predisposição genética, como retinoblastoma, tumor de Wilms e neuroblastoma, e não por mutações originadas com a quimioterapia.

Risco carcinogênico: é muito rara a ocorrência de metástases da mãe para o feto. Existem muito poucos relatos desses casos na literatura, e nesses a maioria ocorre em melanomas.⁹ Também já foi documentado um caso de recém-nascido com metástase cerebral de uma mãe com câncer de pulmão.¹⁰

O trimestre de exposição à quimioterapia é um fator muito importante para determinar quais os efeitos que o tratamento vai acarretar no feto.

O uso de antineoplásicos no primeiro trimestre está associado a aumento na taxa de malformações, a qual varia entre 6 e 17%, parecendo haver um risco maior em casos de quimioterapia combinada, ou concomitante com radioterapia, do que em monoterapia (17 a 12,6% *versus* 6 a 10,4% respectivamente). Adicionalmente, o emprego de agentes citotóxicos durante o primeiro trimestre de gestação também está associado a aumento na taxa de abortos. No segundo e no terceiro trimestre, após organogênese, o risco está associado a aumento na taxa de prematuridade, restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e mortalidade perinatal.

Em relação ao uso dessas drogas durante a gestação, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) categoriza os antineoplásicos nas classes C e D (o benefício do tratamento suplanta o risco para a saúde embriofetal), com exceção da aminopterina e do metotrexato que estão classificados na categoria X (completamente proscritos da gestação).⁵

O acesso ao conhecimento do potencial teratogênico desses agentes advém principalmente dos estudos *in vitro* e *in vivo* em animais, havendo também evidências em humanos por meio de relatos e série de casos publicados na literatura.⁶ Como a maioria dos tratamentos em humanos combina uma série de agentes antineoplásicos, é mais difícil estabelecer quais são os efeitos específicos de cada agente. Além disso, como o estudo dos efeitos teratogênicos de quimioterápicos é, em sua maioria, baseado em relatos de casos, pode-se ter um valor superestimado desse efeito.³

Para facilitar o entendimento do capítulo, mostramos a seguir a Tabela 1 com os principais agentes quimioterápicos que iremos discutir:

ESTUDOS EM ANIMAIS

Os estudos em animais apontam os quimioterápicos como altamente teratogênicos em todas as espécies estudadas;⁶ este efeito varia entre os fármacos e entre as espécies. A Tabela 2 evidencia alguns dos efeitos encontrados na prole *in utero* aos agentes citotóxicos.

ESTUDOS EM SERES HUMANOS

A preocupação com os efeitos dos agentes antineoplásicos em humanos não se limita apenas à produção de malformações, mas também inclui retardo de crescimento, mortalidade fetal e anormalidades do desenvolvimento, além de possíveis efeitos mutagênicos e/ou carcinogênicos a longo prazo (Tabela 3).¹¹

EFEITOS A CURTO PRAZO NA PROLE EXPOSTA A QUIMIOTERÁPICOS INTRAÚTERO

Agentes alquilantes

A maioria das revisões na literatura demonstra que exposições no primeiro trimestre de gestação aumentam um pouco o risco para malformações. Exposições a agentes alquilantes no segundo e no terceiro trimestre têm um risco mínimo, excetuando-se o potencial para retardo de crescimento intrauterino (RCIU): pela revisão de Sweet e

Tabela 1 – Classificação dos principais agentes antineoplásicos.

CLASSE DE AGENTES	MECANISMO DE AÇÃO	MEDICAMENTO
Antimetabólicos	Ácido antifolínico, antipurina, ou antipirimidina	Metotrexate Aminopterina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina 5-Fluoracil Citosina arabinose
Agentes alcalóides	Interferem na fita de DNA e interrompem a síntese de proteínas por agir no RNA	Ciclofosfamida Mostarda Nitrogenada Cloroetil Nitrosuréia Busulfan Clorambucil Melfalan Tiotepa
Cisplatina e análogos	Interferem na síntese do DNA sem afetar diretamente o RNA e a síntese de proteínas	Cisplatina Carboplatina
Antibióticos Tumorais	Interagem com o complexo enzima-DNA	Actinomicina Bleomicina Doxorubicina Daunorubicina
Alcalóides Vinca	Ligam-se à tubulina e causam ruptura do aparato do microtúbulo	Vincristina Vinblastina
Agentes novos	Agem no sistema do microtúbulo	Paclitaxel

Adaptado de Merlob P, 2004.

Kenzie,¹² 6 de 39 (15,3%) pacientes, expostas durante o primeiro trimestre de gestação, tiveram neonatos com anomalias congênitas, mas nenhuma malformação (0/27) foi observada na prole de pacientes tratadas no segundo e no terceiro trimestre. Igualmente, Doll *et al.*¹¹ e Sorosky¹³ encontraram uma incidência de 14% de malformações em neonatos expostos aos agentes alquilantes no primeiro trimestre.

As malformações estão mais associadas à clorambucila (aplasia renal, fenda palatina e anomalias esqueléticas),¹³ à ciclofosfamida (fenda palatina, anomalias de membros, cardiopatia, baixa implantação das orelhas, anormalidades oculares, hérnia umbilical, defeitos no ânus e fístula retovaginal, microcefalia, hipotonia e retardo de desenvol-

Tabela 2 – Estudo de teratogenicidade de quimioterápicos em animais⁶⁻⁸

AGENTE CITOTÓXICO	ESPÉCIE	EFEITOS TERATOGÊNICOS
Ciclofosfamida (alquilante)	Camundongos Ratos Coelhos	Defeitos de sistema nervoso central (SNC), de membros e dígitos. Anomalias múltiplas. Defeitos de palato e de mandíbula.
Daunorrubicina e doxorubicina (antibióticos tumorais)	Ratos Camundongos e coelhos	Defeitos oftálmicos, cardíacos e aberrações cromossômicas. Nenhum efeito teratogênico.
Metotrexato (antimetabólico)	Ratos, camundongos e coelhos Primatas	Altamente teratogênico má-rotação intestinal abortamentos.
Aminopterin (antimetabólico)	Ratos Cordeiros Primatas	Defeitos de sistema nervoso central, palato, membros e outros defeitos esqueléticos. Defeitos de audição, hipertelorismo, hiper mobilidade articular, osteoporose. Aumento no índice de abortamentos.
Cisplatina (miscelâneo)	Camundongos Ratos e coelhos	Anomalias esqueléticas. Nenhuma anomalia.
Procarbazina (miscelâneo)	Coelhos	Malformações moderadas de membros e de mandíbula.
Vincristina (alcaloide da vinca)	Ratos Camundongos e <i>Hamsters</i> Macacos	Defeitos oftálmicos, esqueléticos e de sistema nervoso central. Defeitos oftálmicos, de sistema nervoso. Central e de arcos costais, sindactilia, onfalocele e abortamentos.
Paclitaxel (taxano)	Embrões de pintos Ratos e coelhos	Diminuição da viabilidade fetal, defeitos morfológicos inespecíficos. Embrioletalidade.

§ Para fins didáticos, apenas um agente de cada classe foi escolhido.

Tabela 3 – Efeitos adversos da quimioterapia para a saúde fetal.

Efeitos imediatos	Efeitos tardios
Aborto espontâneo	Carcinogênese
Teratogênese	Esterilidade
Toxicidade orgânica	Retardo do crescimento pômdero-estatural e/ou retardo mental
Nascimento prematuro	Mutação
Baixo peso ao nascer	Teratogenicidade na segunda geração

Adaptado de Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW, 1989.

vimento)^{2,4,14,15} e à mostarda nitrogenada.^{13,16} A ciclofosfamida tem sido considerada segura no segundo e no terceiro trimestre, mas já foi verificada associação com pancitopenia. Darcabazina é uma droga utilizada no regime ABVD e muito pouco estudada e, excluindo-se RCIU, não foi relacionada a outras complicações.⁴ Existem relatos de caso que associam o uso de bussulfano no segundo trimestre a estenose pilórica, agenesia renal unilateral e calcificações hepáticas.⁴ Não existem estudos em humanos sobre o uso de melfalana na gestação, mas ela é teratogênica em ratos em doses inespecíficas.⁷

Agentes antimetabólicos

Os antagonistas do ácido fólico são os agentes mais comumente associados a defeitos congênitos, sendo também potentes abortifacientes.¹⁸ A aminopterina está associada a anomalias congênitas em 18 casos de exposição durante o primeiro trimestre e à síndrome da aminopterina fetal, caracterizada por disostose, hipertelorismo, anomalias de pavilhão auditivo, micrognatia e palato fendido.⁶ Metotrexato pode causar malformações semelhantes quando a dose administrada for maior do que 10mg por semana, da sexta à oitava semana de idade gestacional, porém não se pode descartar seu efeito teratogênico em potencial com doses mais baixas.^{4,6,17,19,20} A citarabina (ara-C) foi associada a malformações congênitas em 2 casos, porém há relatos de recém-nascidos sem malformações com a administração no primeiro trimestre de gestação.²¹ O 5-fluoracil e a tioguanina apresentam poucos relatos de casos de anomalias congênitas e sem obedecer a um padrão característico; nestes casos houve associação com outras drogas citotóxicas ou radiação.^{6,21} Cabe ressaltar que a exposição a citosina e tioguanina em concomitância foi associada a um caso de aborto terapêutico, cuja biópsia de vilo coriônico evidenciou trissomia do grupo C não associado a malformações congênitas no feto em questão.⁷ Adicionalmente, outro relato de caso associou a poliquimioterapia à citarabina e a outros agentes citotóxicos com *gaps* cromossômicos e um cromossomo em anel sem repercussões clínicas para o neonato exposto.^{7,21} A citarabina sozinha, ou em combina-

ção com outras drogas também foi associada a malformações congênita, quando usada no primeiro trimestre gestacional. Mercaptopurina foi associada à microftalmia, fenda palatina, hipospádia e polidactilia, quando associada a outros quimioterápicos.⁷

Antibióticos tumorais

Na revisão de 28 gestações, nas quais foram utilizados antibióticos tumorais antra-clicos, encontraram-se 24 recém-nascidos normais e 4 com complicações neonatais (com 4 casos no primeiro trimestre sem malformações). Como complicações, foram observados aumentos da incidência de trabalho de partos prematuros e de natimortos. Em relação à actinomicina D, os casos na literatura não abrangiam exposições no primeiro trimestre e, no caso da bleomicina, não há relatos de malformações congênicas com o seu uso isoladamente ou em concomitância com outros agentes durante toda a gestação.^{7,8} Existem relatos de caso que associam o uso gestacional de doxorubicina a neutropenia neonatal e RCIU.⁴ Não se sabe se o uso *in utero* de antibióticos antra-clicos pode ser cardiotoxico para o feto. Há estudos que não demonstram esta associação, mas a ocorrência de defeitos cardíacos neonatais em bebês de mães que foram tratadas com esse medicamento já foi documentada.^{4,7} Daunorubicina, quando usada com outros agentes antineoplásicos no terceiro trimestre, foi associada à aderência da íris, RCIU e mielossupressão.⁴

Agentes diversos com atividade alquilante

A maioria dos relatos de casos publicados com o uso de cisplatina durante a gestação não evidenciou malformações, havendo somente um caso de administração no primeiro trimestre.^{7,8} Em um desses relatos, o seu uso no terceiro trimestre foi associado, de modo não conclusivo, a perda auditiva a longo prazo na criança exposta, já que foram usados outros agentes citotóxicos e aminoglicosídeos que poderiam causar esse quadro.⁷ Também foi documentada uma possível associação da cisplatina a efeitos trombóticos no feto, ventriculomegalia, alopecia e RCIU.⁴ Em relação à procarbazina, os relatos de caso esparsos de administração no primeiro trimestre evidenciaram malformações congênicas em 2 de 4 casos (malformação renal em 1 caso e hemangiomas múltiplos no outro caso, ambos com uso de outros agentes citotóxicos em concomitância).⁷ A dacarbazina, por sua vez, não está associada a relatos de casos de malformações congênicas.^{7,8}

Alcaloides da vinca e taxanos

Embora a vincristina seja altamente teratogênica em modelos animais, em humanos o seu uso em 31 gestações aparentemente não estava associado a um potencial terato-

gênico. Os 2 únicos casos de malformações encontradas foram em neonatos expostos também à mostarda nitrogenada ou à procarbazina, e as doses de vincristina foram consideradas relativamente pequenas para causar esses efeitos.^{7,8,21} No caso da vimblastina, não há relatos de casos associando o seu uso no primeiro trimestre a malformações congênitas^{7,8}. Existem 2 relatos de caso em que paclitaxel foi usado em concomitância com cisplatina ou carboplatina após a organogênese, sem apresentar prejuízo para o feto. Não há relatos evidenciando malformações com a administração de teniposide.^{7,8} O etoposide só foi associado a malformações quando em uso concomitante com outros quimioterápicos, verificando-se 1 caso de ventriculomegalia, alopecia, perda auditiva e anormalidades hematológicas.⁴ Como os estudos sobre essas drogas durante a gestação são muito restritos, não se recomenda o seu uso como primeira opção, apesar dos poucos casos em que elas se mostraram teratogênicas.

Outros agentes

O uso de L-asparaginase na gestação, baseado em 7 relatos de caso, nos quais ela foi utilizada associada a outros agentes citotóxicos, não foi associado a malformações congênitas. Contudo, em nenhum desses casos a administração foi no primeiro trimestre de gestação.⁷ Em um caso, o seu uso no segundo trimestre, associado a ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina mercaptopurina e metotrexato, resultou no nascimento de um neonato com um cromossomo em anel sem consequências clínicas.^{7,8}

Radioterapia

O potencial da radiação em mulheres grávidas tem sido estudado principalmente em mulheres expostas a acidentes com explosões nucleares. Há poucos estudos sobre o tratamento radioterápico em gestantes com neoplasia, os existentes demonstram que a radioterapia tem um efeito teratogênico em potencial, dependendo da intensidade, do local e do período gestacional em que é aplicado.²⁸ Foi verificado que o uso de radioterapia concomitante com quimioterapia, quando comparada com quimioterapia somente, apresenta um risco maior para o feto.

Os potenciais riscos incluem malformações congênitas, prematuridade, RCIU, baixo peso ao nascer, retardo de desenvolvimento e possível neoplasia pós-natal.²⁷

Atualmente, sabe-se que o risco é mínimo para o feto exposto a menos de 100 cGy, mas recomenda-se que a exposição materna não exceda 50cGy.²⁷

A radioterapia durante a gestação deve ser avaliada com uma relação risco-benefício e a gestação não deve ser interrompida pelos seus riscos potenciais.²⁴

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS NA GESTAÇÃO

Foram encontradas na literatura somente 6 publicações categorizadas como estudos de coorte, sendo 2 prospectivos. Alguns estudos apontaram para um aumento na taxa de natimortalidade, prematuridade, malformações e retardo de crescimento intrauterino; outros não mostraram alterações. Como o n é pequeno, os resultados se mostram controversos e pouco conclusivos. Além disto, o fato de haver somente um estudo controlado e o grupo-controle era de gestantes que não apresentavam diagnóstico de câncer, dificulta a estipulação de riscos para a saúde embriofetal e torna complexo separar o efeito das complicações clínicas associadas à doença materna do efeito da terapia empregada. Uma análise mais recente, contudo, utilizando um grupo de 15 gestantes com câncer e sem tratamento quimioterápico, evidenciou aumento na taxa de prematuridade e natimortalidade no grupo exposto aos agentes citotóxicos.³

Outra espécie de análise, para avaliar os efeitos da quimioterapia sobre a fertilidade e a saúde embriofetal, advém do acompanhamento de gestações em profissionais que trabalham diretamente com quimioterápicos, como enfermeiras e farmacêuticas, e um estudo recente evidenciou um aumento no risco de abortos e natimortos nesse grupo de profissionais.²⁶

Efeitos a longo prazo na prole exposta intraútero a quimioterápicos

As propriedades mutagênicas e carcinogênicas dos agentes citotóxicos nos estudos *in vitro* e em animais são bem estabelecidas. Por este motivo, são esperados efeitos adversos a longo prazo, como atraso nos desenvolvimentos físico e mental, infertilidade, carcinogênese e teratogênese na segunda geração de crianças expostas intraútero a esses agentes. Porém, pouco é conhecido em humanos sobre esses efeitos nesse caso em particular.

Não há evidências claras de que filhos de gestantes que tiveram câncer e foram expostas a drogas citotóxicas tenham um risco maior para neoplasias na infância, exceto para cânceres hereditários.^{9,29} No estudo mais extenso publicado, envolvendo pacientes que eram adolescentes ou crianças na época do tratamento com drogas citotóxicas reconhecidamente mutagênicas, foram analisados 222 filhos destas pacientes *a posteriori*, não havendo um aumento significativo de doenças genéticas ou de câncer nessas crianças.⁷ Outra análise, realizada com 445 pacientes portadoras no passado de neoplasia trofoblástica gestacional, as quais fizeram uso de quimioterapia combinada ou única, não se evidenciou na prole concebida a longo prazo um aumento na incidência de malformações congênitas ou de abortamentos.^{7,10,18} O único relato encontrado de carcinogênese a longo prazo, secundária à exposição intraútero a quimioterápicos, foi de uma criança gemelar que desenvolveu um carcinoma papilar de tireoide com 11 anos e um neuroblastoma com 14 anos, e cuja mãe foi exposta durante toda a gestação à ciclofosfamida. Essa mesma criança foi o único caso de retardo mental observado a longo prazo.⁹

Os únicos estudos realizados com o propósito de pesquisar os efeitos tardios da exposição à antineoplásicos intraútero, com números amostrais que variam de 7 a 43 crianças expostas, não evidenciaram sequelas neuropsicomotoras a longo prazo.

Em um curto período pós-quimioterapia podem ser verificadas alterações do ciclo menstrual e maior dificuldade para engravidar. Isso varia conforme o tipo de câncer, local da doença e intensidade do tratamento. Porém, sabe-se que a longo prazo a grande maioria das pacientes não mostram alteração na fertilidade. Com base nos poucos dados encontrados em humanos sobre os efeitos a longo prazo da quimioterapia intraútero, diversos autores sugerem a necessidade de estudos cooperativos e prospectivos para avaliar o seguimento de tais crianças e, assim, poder estabelecer um risco real.⁷

TRATAMENTO ESPECÍFICO DE CÂNCERES DURANTE A GESTAÇÃO⁴

Câncer de mama

Estudos verificam que ciclofosfamida, com ou sem 5-fluoracil, é a combinação de escolha na gestação. Epirrubicina e idarrubicina não são aconselhadas por serem muito pouco estudadas e por evidenciarem casos de morte neonatal e cardiomiopatia. Embora os casos relacionados ao uso de taxanos sejam raros, tem sido maior a preocupação em relação ao seu efeito teratogênico em potencial, não sendo portanto recomendados. Tamoxifeno tem sido relacionado a uma série de problemas para o desenvolvimento fetal e seu uso deve ser abolido durante a gestação.

Leucemia

A própria doença já é um grande fator de risco para a gestação, e mulheres com leucemia aguda não tratada podem ir a óbito em menos de 2 meses. Dessa forma, o tratamento é indispensável para a vida da mãe e do bebê. Foi verificado que o uso combinado de vincristina, mercaptopurina, doxorrubicina ou daunorrubicina, ciclofosfamida, prednisona e metotrexato não demonstrou risco muito alto, quando ocorreu durante qualquer trimestre gestacional. Citarabina e tiganina devem ser evitadas no primeiro trimestre.

Leucemia crônica

Hidroxicarbamida e bussulfano mostraram-se seguros durante a gestação, se necessários. A leucoferese também pode ser usada para reduzir a contagem de glóbulos brancos e o tamanho do baço.

Linfoma

O esquema ABVD para doença de Hodkin tem se mostrado seguro, mas dacarbazina é uma droga muito pouco investigada.

Câncer de ovário

A cisplatina é preferível em relação à carboplatina, pois a carboplatina tem risco maior para trombocitopenia e menor ligação proteica do que as outras platinas. Além

disso, a cisplatina é mais bem investigada que a carboplatina. O uso de etoposíde é limitado, pois tem potencial para gerar mielossupressão e alopecia neonatal.

O tratamento do câncer durante a gestação é uma situação que deve ser muito bem avaliada pelo médico, pela gestante e pelo pai.

Qualquer escolha que seja feita tem riscos potenciais para a gestação, portanto a alternativa de menor risco para os objetivos da gestante deve ser estipulada.

Devemos sempre averiguar se seu principal objetivo é preservar a gestação ou realizar o tratamento mais eficiente, pois algumas vezes estes são contraditórios. É importante ter em mente que a própria doença já é um fator de risco para o desenvolvimento embriofetal, pois além de alterar o estado psicológico da gestante, tem muitas repercussões metabólicas que incluem perda de peso, anemia e distúrbios do sistema imune.

Como sabemos, o câncer metastático é uma situação patológica muito especial, pois, na maioria dos casos, as chances de cura total são bastante remotas. Dessa forma, devemos encorajar a gestação e tentar proporcionar a gestante um tratamento eficiente e com um mínimo de riscos para o bebê.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chabner B A, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P. Antineoplastic Agents. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE. (eds) Goodman And Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: Mcgraw-Hill, 1996, p. 1233-1283.
2. Matalon ST, Ornoy A, Lishner M. Review of the potential effects of three commonly used antineoplastic and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, azathioprine, doxorubicin on the embryo and placenta). *Reproductive Toxicology*, 2004, 18:219-230.
3. Peres RM. Câncer na gestação: uma avaliação dos riscos embrio-fetais. Dissertação de Mestrado, Departamento de Genética, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, março, 2000.
4. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*, 2004, 5:283-91.
5. US Food And Drug Administration. Pregnancy labeling. *FDA Drug Bull*, 1979, 9:23-24, citado por ACOG Educational Bulletin – Teratology. *Int J Gynaecol Obstet*, 1997, 57:81-88.
6. Schardein JL . Cancer Chemotherapeutic Agents. In Schardein JL (ed): *Chemically Induced Birth Defects*. New York: Marcel Dekker Inc, 1993, p. 457-507.
7. Reproductive Toxicity Center (RTC). *Reproductive Toxicology Review (REPROTOX)*. Software, Washington, DC, 2005.
8. Friedman JM, Polifka JE. TERIS and Shepard Catalog. Software copyright 1998.
9. Merlob, P. Infant of mother with malignant disease. *BELTS newsletter*, 2004, June, 12:40-49.
10. Telksam M, McKinney A, Short J, Casey SO, Truwit CL. Intracranial metastasis via transplacental (vertical) transmission of small cell lung to fetus: Ct and MRI findings. *Acta Radiol*, 2004, Aug, 45(5):577-579.
11. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*, 1989, 16(5):337-346.

12. Sweet DL, Kenzie J. Consequences of radioterapy and antineoplastic therapy for the fetus. *J Reprod Med*, 1976, 17:241.
13. Sorosky JJ, Sood AK, Buckers TE . The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997, 24(3):591-599.
14. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Catts ZAK, Cox VA, Golabi M. Apparent cyclophosphamide (Cytoxan) embriopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet*, 1999, 86:237-241.
15. Zemlickis D, Lishner M, Erlich R, Koren G. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. *Terat Carcinog Mut*, 1993, 13:139-143.
16. Wiebe VJ, Sipila PEH. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1994, 16:75-112.
17. Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of m other. *Arthr Rheum*, 1997, 10 (5):971-973.
18. Elbert U, Löffler H, Kirsh W. Cytotoxic Therapy and Pregnancy. *Pharmacol Ther*, 1997, 74(2):207-220.
19. Pizzuto J, Áviles A, Noriega L, Niz J, Morales M, Romero F. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep*, 1980, 64(4-5):678-683.
20. Mulvihill, JJ, Mckeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients – experience in a large cooperative group. *Cancer*, 1987, 60:1143-1150.
21. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ . *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (eds). 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
22. Zemlickis D, Lishner M, Dendolfer , Panzarella T, Sutcliffe S, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med*, 1992, 152:573-576.
23. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, Buzdar AV, Hortobagyi GN. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*, 1999, 17(3):855-861.
24. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev*, 2007, 27(1):1-7.
25. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzmán R, García. Growth And Development Of Children Of Mothers Treated With Chemotherapy During Pregnancy: Current Status of 43 Children. *Am J Hematol*, 2001, 36:243-248.
26. Valanis B, Vollmer WV, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriage and stillbirths among nurses and pharmacists. *OEM*, 1999, 41(8):632-638.
27. Adreadis C, Charalampidou M, Diamantopoulos N, Chouchos N, Mouratidou D. Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecologic Oncology*, 2004, 95:252-255.
28. Greskovich JF Jr, Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol*, 2000 Dec, 27(6):633-45.
29. Durriel G, Rigal M, Bugat R, Lapeyre-Mestre M. Fertility outcomes of pregnancy after chemotherapy in a sample of childbearing aged women. *Fundam Clin Pharmacol*, 2004 Oct, 18 (5):573-579.
30. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. *J Obstet Gynaec Brit Cwlth*, 1968, 75:307-312.
31. Shapira DV, Chudley AE. Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and through pregnancy. *Cancer*, 1984, 54:800-803.
32. Catanzarite VA, Ferguson II JE. Acute leukemia and pregnancy: a review of management and outcome, 1972-1982. *Obstet Gynecol Surv*, 1983, 39(11):663-678.
33. Reynoso, EE, Shepard, FA, Messner HA, Farquharson HA, Garvey MB, Baker MA. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study Group experience with long-term follow-up children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *Journal Of Clinical Oncology*, 1987, 5(7):1098-1106.
34. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*, 1989, 16 (5):337-3.

ABORTIVOS

ALBERTO MANTOVANI ABECHÉ
CAROLINE VIEIRA PINHEIRO
HALEY CALCAGNOTTO

Em 2005, a Organização Mundial de Saúde (OMS) informou que o número de casos de gravidez não intencional ou indesejada é estimado em 87 milhões por ano em todo o planeta. Mais da metade dessas mulheres (46 milhões por ano) recorre ao aborto induzido enquanto 18 milhões o fazem sem condições de segurança.¹

No Brasil, onde esta prática é ilegal, a OMS estima que 31% dos casos de gravidez terminem em abortamento. De acordo com estimativas do Ministério da Saúde, todos os anos ocorrem cerca de 1,4 milhão de abortamentos espontâneos ou provocados, com uma taxa de 3,7 abortos para 100 mulheres de 15 a 49 anos.²

Entre os recursos abortivos utilizados com mais frequência sem orientação médica estão os chás e infusões de plantas medicinais, além do misoprostol, análogo sintético da prostaglandina E₁, comercializado com o nome de Cytotec®.³ Entretanto, sabe-se que apenas algumas drogas, quando adequadamente utilizadas, possuem efeito abortivo isolado, como é o caso da mifepristona.

Como a prescrição médica dessas drogas só é realizada em países nos quais a interrupção da gestação é permitida, a grande maioria dos países onde o aborto é aceito apenas em casos específicos (vítimas de violência sexual ou risco de vida materno) acaba utilizando essa prática clandestinamente, e em geral de forma errônea. Neste caso, pela falta de assistência profissional adequada, o processo abortivo pode falhar e a gestação não se perder. A preocupação decorrente disto passa a ser possibilidade maior de risco teratogênico, como se pode constatar na amostra do Sistema Nacional de Agentes Teratogênicos (SIAT) e nos estudos que serão mostrados. O objetivo deste capítulo é avaliar estes riscos quanto à teratogênese.

MÉTODOS ABORTIVOS

O aborto pode ser realizado por cirurgia ou de medicamentos. Essas duas técnicas têm características distintas. Embora ambas possam ser realizadas no início da gestação, os métodos que utilizam apenas medicamentos requerem mais tempo para serem concluídos, além de necessitarem de maior participação das pacientes e um acompanhamento posterior criterioso até que o término bem-sucedido da gravidez seja confirmado.⁴

MÉTODO CIRÚRGICO

Baseia-se na aspiração do conteúdo uterino, dilatação e curetagem uterina ou histerotomia transabdominal. Por serem procedimentos invasivos, requerem anestesia. Apresentam altas taxas de sucesso.

LAMINÁRIA

Um dos métodos cirúrgicos, descrito desde o século XVIII, é o da laminária de alga marinha que, após ser submetida a um processo de desidratação, passava a ter propriedades hidrofílicas. Preparada em forma de bastão, era utilizada como dilatador cervical, porém seu uso foi abandonado pelo risco de infecção.

Na década de 1970, com novas técnicas de esterilização, voltou a ser utilizada com alguns resultados satisfatórios. Seu mecanismo de ação depende do efeito mecânico, obtido pela sua expansão radial, que dilata o colo uterino para permitir a sua curetagem. Mais recentemente, sua utilização clínica para essa finalidade tem sido preterida em favor de outros métodos mais efetivos.

Há um relato de 17 pacientes tratadas com laminária na preparação do aborto que mudaram de ideia e mantiveram a gestação. Uma das pacientes teve um “abortamento espontâneo” com 10 semanas de gestação, 2 tiveram parto prematuro em idades gestacionais não determinadas e 14 tiveram partos normais.⁵

MÉTODO MEDICAMENTOSO

Embora há muito tempo se faça uso de substâncias como abortivos, sabe-se hoje que somente poucas drogas usadas com esse objetivo são seguras e eficazes.

Três medicamentos para abortamento precoce são largamente usados e estudados: o antimetabólito metotrexato, o antiprogestágeno mifepristona e a prostaglandina misoprostol. O mecanismo pelo qual desencadeiam o processo abortivo está no aumento

da contratilidade uterina, seja pela reversão da inibição das contrações pela progesterona (mifepristona e metotrexato) ou pela estimulação direta do miométrio (misoprostol).

Metotrexato

Metotrexato é um antimetabólito antagonista do ácido fólico amplamente utilizado no tratamento da artrite reumatoide. Esta droga exerce seus efeitos antineoplásicos e anti-inflamatórios interferindo na formação de DNA, RNA e proteínas pela inibição da di-hidrofolato redutase, sendo também usado com finalidade abortiva.

Mediante múltiplos relatos de casos, foram descritas anomalias congênitas vistas em fetos expostos ao metotrexato durante o primeiro trimestre da gravidez. Essas anomalias, descritas na síndrome do metotrexato, consistem em disostose craniana, hipertelorismo, anomalias do ouvido externo, micrognatia e fenda palatina posterior.⁶ Recentemente, atraso no desenvolvimento e retardo mental têm sido vistos em sobreviventes a longo prazo.⁷

A síndrome do metotrexato⁸

Anormalidades do SNC: espinha bífida, retardo mental, hidrocefalia, anencefalia.

Anormalidades esqueléticas: sinostose da sutura lambdóidea, ossificação parcial ou ausente dos ossos, micrognatia, fissura palatina, extremidades curtas, sindactilia dos dedos, ausência de digitais, pé equinvaro, fontanelas proeminentes.

Anormalidades cardíacas: dextrocardia.

A toxicidade para os tecidos embriônicos e trofoblástico foi bem demonstrada quando a aplicação dessa droga se deu com o objetivo de terminar gestação ectópica e abortamento. Um estudo apresentou 1 caso de falha na interrupção da gestação com metotrexato, o que resultou em anomalias fetais. O exame de ultrassonografia revelou ossos longos ausentes ou marcadamente encurtados, posicionamento anormal das mãos, intestinos ecogênicos. Foi realizado o aborto e os achados da ultrassonografia foram confirmados na autópsia.⁷

É importante salientar que o uso do metotrexato nem sempre obtém o sucesso esperado e está associado a conhecido arranjo de malformações congênitas no feto.⁹ Em razão desse potencial teratogênico, a confirmação do término bem-sucedido da gestação é necessária. Caso isto não tenha ocorrido, a avaliação da ultrassonografia do feto é indicada.

Um estudo sugere que o metotrexato tenha potencial teratogênico a partir do uso de 10 mg semanalmente, e o período de maior vulnerabilidade da gestação à exposição está situado entre 6 e 8 semanas após a concepção.¹⁰

Um método médico de abortamento sugerido por Creinin e Darney utiliza o metotrexato, que é injetado seguido da administração de misoprostol. Um estudo demonstrou que a taxa de abortamento foi de 88%, em mulheres com até 8 semanas de idade gestacional. Entretanto, desse total, 65% ocorreram um dia após a primeira ou a segunda dose de misoprostol ter sido administrada. Os 35% restantes das mulheres que abortaram só o fizeram após uma média de atraso de 24 dias após a administração do misoprostol.¹¹

Misoprostol (Cytotec®)

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E₁ com atividade antissecretora e protetora da mucosa gástrica, sendo inicialmente usado no tratamento de úlceras pépticas. Atualmente, esse fármaco vem ganhando importância na prática obstétrica por sua ação uterotônica e de modificação do colo uterino. No Brasil, onde abortos eletivos são proibidos, 57 a 75% das mulheres que praticam aborto de forma ilegal usam o misoprostol. Entretanto, essa droga geralmente falha na indução do aborto durante o primeiro trimestre, e mais de 80% das gestações se mantêm até o final.¹²

Indicações para o uso do misoprostol durante a gestação

Primeiro trimestre: utilizado em induções de abortos tardios retidos

Segundo trimestre: induções em caso de fetos mortos.

Terceiro trimestre: induções com colo desfavorável, sangramento pós-parto por atonia uterina, entre outros.

Outras vantagens do uso dessa droga são o baixo custo, a facilidade de armazenamento e, principalmente, da administração, além da alta disponibilidade. Essas características fazem com que essa droga seja especialmente utilizada nos países em desenvolvimento, com ênfase naqueles em que o aborto é uma prática ilegal.

O misoprostol tem sido utilizado sozinho com eficácia variável, porém o metotrexato combinado com o misoprostol é mais efetivo.¹² No que se refere ao uso do misoprostol no primeiro trimestre, ele foi associado a dois tipos específicos de anomalias: 5 casos de defeito frontal e/ou temporal no crânio sem outras anomalias foram descritos em mulheres que utilizaram 400 a 600µg de misoprostol, via oral ou vaginal.¹³

Embora ainda não se disponha de estudos epidemiológicos controlados com um grande número de gestantes expostas, o uso do misoprostol como abortivo, sem acompanhamento médico, pode levar a uma gestação que não se perde. Esse fato ocasiona uma ansiedade adicional na mãe pelo possível risco para o embrião-feto, pois, apesar de geralmente serem ingeridas altas doses dessa droga, nem sempre ela obtém o efeito esperado como abortivo.

Vários relatos de teratogenicidade, envolvendo o misoprostol e sua falha na interrupção da gestação têm sido compilados após os exames neonatal e pediátrico de crianças afetadas.^{13,14} As anormalidades associadas à exposição pré-natal ao misoprostol incluem a síndrome de Moebius (paralisia facial congênita), defeitos na parede abdominal, encurtamento das extremidades e artrogripose.¹⁵

Anormalidades observadas em crianças expostas ao misoprostol no útero têm sido previamente associadas a anomalias vasculares, atribuídas à ruptura vascular da artéria subclávia durante o desenvolvimento do embrião entre a quarta e a sexta semana. Isquemia pré-natal do tronco cerebral com necrose e calcificação dos núcleos dos nervos cranianos facial, abducente, trigêmeo e hipoglosso tem sido observada em vários pacientes com a síndrome de Moebius.¹⁶

Defeitos congênitos na síndrome de Moebius

- Paralisia facial congênita
- Artrogripose
- Hidrocefalia
- Hipotonia
- Outras alterações neurológicas (esquizencefalia, insuficiência respiratória de origem central, nistagmo, retardo mental isolado, atrofia cortical).
- Outros defeitos maiores não característicos (hemivértebras, agenesia renal, defeitos de redução de membros, malformação do pavilhão auricular).

Shepard¹⁷ postulou que as contrações uterinas, produzidas pelo misoprostol no segundo mês da gravidez, quando a quantidade de líquido amniótico é pequena, conduzem a uma dobra do feto no nível do sexto e do sétimo nervo craniano; tal dobra pode causar uma diminuição no fluxo do sangue e conduz ao rompimento vascular.

Diversos estudos têm testado diferentes dosagens para alcançar a melhor eficácia no uso da droga. Doses tóxicas não foram determinadas, porém doses cumulativas de até 2.200 µg, administradas em um período de 12 horas foram toleradas por gestantes sem efeitos adversos graves.¹⁸ Segundo estudos recentes que levam em consideração taxas similares de abortamento e efeitos adversos em uso obstétrico hospitalar, as doses recomendadas variam de 600 a 800 µg no primeiro trimestre e de 25 a 100 µg no terceiro trimestre. Doses repetidas de 800 µg de misoprostol vaginal para aborto terapêutico em gestações com menos de 63 dias é efetiva em 85 a 90% dos casos.¹⁹

A eficácia do misoprostol pode ser aumentada, quando usado em conjunto com a mifepristona ou o metotrexato, porém estes não estão disponíveis em todos os lugares e a mifepristona não é usada no Brasil.

Observou-se que a administração do misoprostol 500-800 µg, por via oral ou vaginal, 3 a 7 dias após o uso do metotrexato 50 mg/m², por via oral ou intramuscular,

teve índices de sucesso na interrupção da gestação durante o primeiro trimestre entre 89 e 98%.²⁰

No Brasil, o uso do misoprostol está liberado somente para uso hospitalar.

Embora eficaz, pelo menos 10% das gestações prosseguirão após o uso do misoprostol, justificando-se a preocupação com a possível teratogenicidade.

Mifepristona (Ru 486)

É um antagonista da progesterona que, seguido 2 dias após pelo uso de um análogo da prostaglandina E₁, é usado como alternativa não cirúrgica para a interrupção da gravidez em estágio precoce. Entretanto, quando utilizado sozinho na gravidez precoce, a interrupção da gravidez é incompleta em 20% dos casos ou mais. Esta falta relativa de eficácia pode ser devido à elevação insuficiente na concentração de prostaglandinas no útero²¹.

A gestação tem continuidade em 1% das mulheres que recebem mifepristona e uma prostaglandina. Quando a ingestão de mifepristona é seguida 2 dias após pela administração de uma prostaglandina, a taxa de abortamento é de aproximadamente 95% com baixa incidência de complicações²¹.

Não há relatos de efeitos teratogênicos da mifepristona em macacos ou humanos. As malformações citadas com o uso do misoprostol ocorreram em tentativas ilegais ou não supervisionadas, na tentativa de induzir o aborto após administração inadequada dessa prostaglandina e sempre em mulheres que não receberam a mifepristona.²²

Tamoxifeno

O tamoxifeno é um derivado trifeniletileno antiestrogênico, usado no tratamento do câncer de mama. Em obstetrícia vem sendo utilizado na tentativa de aumentar a taxa de eficácia e diminuir a duração da ação das substâncias abortivas. Esta droga vem sendo testada em conjunto com o misoprostol. A razão do uso desse protocolo de tratamento baseia-se na descoberta de que a administração do tamoxifeno por vários dias, em *hamsters*, diminuía os níveis de estradiol endógeno, interrompendo suas gestações. Entretanto, em contraste com o metotrexato e o misoprostol, o tamoxifeno, usado com o misoprostol, resultou em interrupção de 88% das gestações, e isto ocorreu com administração de tamoxifeno isolado ou dentro de 24 horas da administração do misoprostol.²³

Os dados pertinentes à exposição fetal humana a esse agente são limitados: um estudo de 1994, citando dados relatados ao fabricante, descreveu o seguimento de 50 gestações associadas à terapêutica com tamoxifeno: deste total, houve 19 nascimentos de crianças sem anomalias, 8

abortos eletivos, 10 nascimentos com desordens fetais ou neonatais (2 dos quais com defeitos craniofaciais) e 13 seguimentos desconhecidos. Apesar do número de efeitos adversos ser sugestivo de teratogenicidade, não se pode chegar a uma conclusão definitiva.²⁴

Pelo fato de terem sido observados efeitos tóxicos embriofetais em estudos em animais, uma incidência maior de abortos, em pacientes que utilizaram esta medicação para indução da ovulação e uma possível teratogenicidade humana, a melhor escolha é evitar o uso do tamoxifeno durante a gestação.²⁷

Associado ao misoprostol, o metotrexato obteve taxas de abortamentos bem-sucedidos superiores ao tamoxifeno, porém apresentou maior índice de efeitos colaterais.²⁴

Outras substâncias

Algumas substâncias possuem propriedades abortivas, quando utilizadas em determinados períodos da gestação. Apesar desse conhecido efeito, o uso de grande parte dessas substâncias não é difundido como abortivo. Elas serão citadas apenas, visto que em outros capítulos deste manual serão abordadas com maiores detalhes.

Ergovina e outros alcaloides similares

Com efeitos na contratilidade uterina, há relatos de morte fetal, fundamentalmente com uso em doses tóxicas.²⁶

Prostaglandinas da série F (Dinoprost e outros)

Possuem atividade luteolítica e abortiva. Em estudos com animais, a prostaglandina F₂ alfa (Dinoprost) ocasionou malformações dos membros e caudas dos ratos, não apresentando ação teratogênica em coelhos ou *hamsters*; em ratazanas, ocorreram anomalias na cauda e aumento das taxas de abortamento. Há um relato de um neonato com hidrocefalia e defeitos nos dedos após a exposição à PGF₂ alfa no primeiro trimestre.²⁷ Não existe, até o presente momento, evidência forte da teratogenicidade desta classe de medicamentos.

Parassimpaticomiméticos (neostigmina, fisostigmina)

Têm fama de produzir abortamento devido ao sangramento vaginal que provocam após sua administração em amenorreias não gravídicas. Isto é interpretado como “desmancho” da suposta gravidez.

Carica papaya L.

É utilizada popularmente como agente debridante, anti-inflamatório, antimicrobiano, hipoglicemiante, antineoplásico, contraceptivo e abortivo, inclusive por aplicação

cervical. Alguns estudos em animais demonstraram um decréscimo na taxa de implantação do embrião, quando as gestantes foram tratadas com a substância,²⁸ o que não foi observado em estudos mais recentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial da Saúde. Prevention of unsafe abortion. Disponível no sítio: <http://www.who.int/>
2. Brasil: Ministério da Saúde/DataSUS/SIM. Divisão nacional de epidemiologia. Disponível no sítio: <http://www.datasus.gov.br>.
3. Rezende, J. Aspectos Médico-Legais e Éticos da Obstetrícia. In: Obstetrícia. 8 ed. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan, 1998.
4. Cunningham, G et al. Williams Obstetrics. 22 ed. Ed. Mcgraw Hill Companies, 2005.
5. Schneider D, Golan A, Langer R, Caspi E, Bukovsky I. Outcome of continued pregnancies after first and second trimester cervical dilatation by laminaria tents. *Obst Gynecol*, 1991, 78:1121-3.
6. Nguyen C, Duhl AJ, Escallon CS, Blakemore KJ. Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester. *ACOG*, 2002, 99(4):599-602.
7. Chapa JB et al. Prenatal diagnosis of methotrexate embryopathy. *ACOG*, 2003, 101(5):1104-7.
8. Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheu*, 1997, 40:971-3.
9. Carbonell JL, Varela L, Velazco A et al. Oral methotrexate and vaginal misoprostol for early abortion. *Contracepcion*, 1998, 57:93-8.
10. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology*, 1993, 47:533-9.
11. Creinin MD, Vittinghoff E, Keder L, Darney PD, Tiller G. Methotrexate and misoprostol for early abortion: a multicenter trial. I. Safety and efficacy. *Contracepcion*, 1996, 53(6):321-7.
12. Creinin MD, Vittinghoff E. Methotrexate and misoprostol vs misoprostol alone for early abortion. A randomized controlled trial. *JAMA*, 1994, 19, 272(15):1190-5.
13. Fonseca W, Alencar AJC, Mota FSB, Coelho HLL. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet*, 1991, 338:56.
14. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney, PD. Misoprostol and pregnancy *N Engl J Med*, 2001, 344(1):38-47.
15. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *The Lancet*, 1998, 351(9116):1624-7.
16. Moreira LMA, Dia, AL, Ribeiro HBS Falcão CL, Felício TD, Stringuetti C, Santos, MDF. Associação entre o uso de abortifacientes e defeitos congênitos. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2001, 23(8):517-21.
17. Shepard TH. Mobius syndrome after misoprostol: a possible teratogenic mechanism. *Lancet*, 1995, 346(8977):780.
18. Carbonell et al. Vaginal misoprostol 800 µg every 12 h for second-trimester abortion. *Contracepcion*, 2004, 70:55-60.
19. Kahn JG. et al The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contracepcion*, 2000, 61:29-40.
20. Esteve JLL et al. Early abortion with 800µg of misoprostol by the vaginal route. *Contracepcion*, 1999, 59:219-25.
21. Peyron R. et al Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med*, 1993, 27, 328(21):1509-13.
22. Knudsen UB. First trimester abortion with mifepristone and vaginal misoprostol. *Contracepcion*, 2001, 63:247-50.

23. Mishell Jr DR, Jain JK, Byrne JD, Lacarra MDC. A medical method for early pregnancy termination using tamoxifen and misoprostol. *Contracepcion*, 1998, 58:1-6.
24. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation [letter]. *JAMA*, 1994, 271:1905-6.
25. Ruiz-Velasco V, Rosas-Arceo J, Matute MM. Chemical inducers of ovulation: Comparative results. *Int J Fertil*, 1979, 24:61-64.
26. Hughes HE, Goldstein DA: Birth defects following maternal exposure to ergotamine, beta blockers, and caffeine. *J Med Genet*, 1988, 25:396-9.
27. Collins FS, Mahoney MJ: Hydrocephalus and abnormal digits after failed first trimester abortion attempt. *J Pediatr*, 102:620-1, 1983.
28. Garg SK, Garg GP: Antifertility screening of plants. Part VII. Effect of five indigenous plants on early pregnancy in albino rats. *Ind J Med Res* 59:302-6, 1970. cited by Shepard TH: *Catalog of Teratogenic Agents*, 7th ed, Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992, p 378.

TALIDOMIDA E RETINOIDES

ROSANA MIZUNSKI PERES
MATEUS CURBETI BECKER
FERNANDA SALES LUIZ VIANNA

INTRODUÇÃO

É surpreendente o fato de que uma das maiores tragédias na história da medicina tenha sido o fator desencadeante do aprimoramento de inúmeras novas linhas de pesquisas que delimitaram o surgimento de uma nova ciência – a teratologia. A talidomida, fármaco muito conhecido na década de 1960 pela “tragédia da talidomida”, até hoje figura como uma das incógnitas dessa ciência, principalmente em razão de seus múltiplos mecanismos de ação terapêutica e mecanismos teratogênicos ainda desconhecidos.

Os retinoides vêm adquirindo maior importância neste campo em função do seu maior uso nas últimas décadas. Neste capítulo, descreveremos as principais características fisiopatológicas decorrentes da utilização desses fármacos, bem como dados epidemiológicos e aconselhamento a gestantes e mulheres que planejam engravidar.

TALIDOMIDA

Sintetizada pela primeira vez em 1954, a talidomida (alfa-[N-ftalimido]-glutarimida), tinha como objetivo inicial agir como anti-histamínico. Estudos realizados em animais falharam em confirmar esse efeito, mas demonstraram suas propriedades sedativas e hipnóticas, comprovando-se assim a capacidade da talidomida de provocar um sono profundo e duradouro. De modo interessante, foi detectada naquela época sua baixa

toxicidade. A despeito de seu potencial hipnótico, semelhante ao dos barbitúricos, a intoxicação aguda pela talidomida era considerada um evento quase impossível. Os experimentos realizados em ratos e coelhos não mostraram taxas de letalidade significativas, mesmo com o uso de altas doses.^{1,2}

Generalizando para humanos, os resultados obtidos em animais de laboratório, a German Company Chemie Grunenthal lançou o medicamento no mercado em 1956. Indicado inicialmente como sedativo e anunciado pela empresa como “inteiramente atóxico”, era consumido sem prescrição médica. O Contergan®, primeira marca lançada no mercado, transformou-se rapidamente em um dos medicamentos líder de vendas na Alemanha.^{1,2}

Entre 1954 e 1957, inúmeros ensaios clínicos foram realizados com o objetivo de avaliar a eficácia da droga para uma ampla diversidade de situações, como distonia neurovegetativa, tuberculose, *influenza*, coqueluche, hipertensão, arteriosclerose, hipertireoidismo, afecções gástricas de origem nervosa e problemas hepáticos. A empresa disseminava a ideia de que se tratava de uma droga multipotente e livre de efeitos colaterais. Tais características fizeram com que a talidomida fosse considerada uma verdadeira panaceia e alcançasse níveis extraordinários de vendas, de tal forma que, em 1960, apenas na Alemanha foram vendidas aproximadamente 14 toneladas do produto. Em nível mundial, a comercialização da talidomida rapidamente se difundiu por todos os continentes, cerca de 20 países foram licenciados para produzir e/ou distribuir a talidomida. Nessa ocasião, 14 empresas eram responsáveis pela produção do medicamento sob 40 diferentes nomes de marca.¹⁻³

Paralelamente ao crescimento das vendas, começaram a surgir os primeiros relatos médicos sobre reações adversas, incluindo constipação intestinal, vertigem, sensação de ressaca, perda de memória e polineurites, entre outras. Por seu lado, a Grunenthal minimizava esses relatos, atribuindo-os ao uso de altas doses e por tempo prolongado.¹⁻³

A partir de 1959, a princípio na Alemanha, iniciaram os médicos a observar o aumento da incidência de nascimentos de crianças com um tipo peculiar de malformação congênita, caracterizada pelo desenvolvimento defeituoso dos ossos longos dos braços e pernas e cujas mãos e pés variavam entre o normal e o rudimentar. A esse fenótipo foi dado o nome de focmelia, pela semelhança daquelas crianças com as focas.¹⁻³

Foi em novembro de 1961, durante um congresso na Alemanha, que Lenz, após a apresentação de 34 casos de recém-nascidos com graves deformidades de membros, levantou publicamente a possibilidade de as anomalias congênitas relatadas terem sido provocadas pelo consumo de talidomida durante a gestação. A essa altura, a tragédia do nascimento de milhares de crianças com graves deformidades já havia ocorrido em todo o mundo, com especial concentração na Alemanha Ocidental e na Inglaterra.^{3,4}

No Brasil, a talidomida começou a ser comercializada em março de 1958, tendo sido relatados os primeiros casos de malformações a partir de 1960. Apesar de ter sido retirada do mercado na Alemanha e Inglaterra no final de 1962, por total falta de informação quanto aos efeitos

adversos já comprovados, o medicamento continuou sendo vendido em nosso país como uma droga “isenta de efeitos colaterais”, pelo menos até junho de 1963. Nesse período (1958-1963), a talidomida foi comercializada em território nacional por diversos laboratórios farmacêuticos, sob diversos nomes de marca. Entre 1963 e 1965, a talidomida foi banida de quase todo o mundo. De acordo com informações obtidas junto à Associação Brasileira dos Portadores da Síndrome da Talidomida (ABPST), esse medicamento só foi de fato retirado do mercado brasileiro em 1965, ou seja, com pelo menos quatro anos de atraso. O número de vítimas nesse período foi estimado em cerca de trezentos. Os casos ocorridos no período compreendido entre março de 1962 e 1965 devem ser considerados como casos evitáveis da síndrome. A retirada da droga não encerrou a questão, pois existiam milhares de crianças vítimas da talidomida, cujas vidas seriam marcadas por sérias dificuldades e cujos familiares decidiram se organizar para exigir algum tipo de indenização das empresas produtoras. Esse movimento acabou se disseminando nas várias regiões do mundo.^{2,3}

Desde então, iniciou-se uma nova era para os estudos da Teratologia Experimental, introduzindo nas pesquisas novos modelos experimentais de investigação, como a ampliação do número de espécies animais testadas, além de ter dado o alerta de que, por ser o fenômeno de teratogênese específico da espécie, uma extrapolação exata dos resultados encontrados em animais para seres humanos não é possível de ser realizada.

Além disso, essa tragédia abriu novos caminhos para os estudos epidemiológicos em humanos. Diversos centros de monitoramento de defeitos congênitos foram criados em todo o mundo, a fim de evitar novas epidemias, e os estudos de coorte e caso-controle passaram a fazer parte da rotina para a descoberta de novos agentes teratogênicos.

Mecanismos de teratogênese da talidomida

Embora não haja completa definição e consenso a respeito do mecanismo de ação teratogênico da talidomida, estudos *in vitro* com culturas de embriões propuseram mecanismos-chave desencadeadores da dismorfogênese do esqueleto apendicular, dentre os quais:

- (i) diminuição da expressão de vários receptores de superfície ligados à adesão celular, causando alterações na comunicação intercelular e destas com a matriz extracelular, inibindo a diferenciação cartilaginosa (condroblastos em condrócitos), pré-requisito para a ossificação endocondral.
- (ii) indução direta de apoptose de células embrionárias, semelhante à ação imunomoduladora da inibição de reações autoimunes.
- (iii) aumento da concentração de derivados de glutamida no tecido fetal, inibidores da síntese proteica.

- (iv) reação direta com o DNA embrionário, provocando danos oxidativos mediante liberação de radicais livres.
- (v) capacidade de ligação dos metabólitos ativos da talidomida a sítios promotores G-C dos genes responsáveis pela angiogênese dos brotos dos membros, inibindo a transcrição desses genes, levando à interrupção do desenvolvimento dos membros por falta de aporte vascular.⁴

Estudos moleculares recentes indicam que as malformações de membros resultam em aumento da morte celular induzida pela talidomida durante o desenvolvimento embrionário dos membros. Os autores demonstram que o estresse oxidativo gerado pela talidomida induz a sinalização de proteínas morfogenéticas ósseas (Bmps), protege PTEN ativo (gene supressor de tumor) da degradação proteossômica e isso resulta na supressão da sinalização Akt. A proteína quinase Akt protege as células contra a apoptose mediada por caspase, e é necessária para a sobrevivência celular. Com a supressão da sinalização Akt, há estímulo de morte celular dependente de caspase.⁵

Estudos em animais

Diversas espécies animais interagiram de forma extremamente variável, quando em contato com esse agente. Como exemplo, pode-se citar a insensibilidade de embriões de camundongos e ratos aos efeitos teratogênicos da talidomida, enquanto embriões de coelhos e primatas não humanos foram os mais sensíveis (Tabela 1). Segundo pesquisas recentes, isto se deve à maior resistência do organismo dos roedores à depleção dos níveis séricos de glutatona após exposição à talidomida.⁶

Tabela 1 – Sumário dos efeitos teratogênicos da talidomida em animais

Espécie testada	Dose/período de uso	Efeito
Camundongos	Variáveis	14 estudos negativos
Ratos	Variáveis	Maioria negativa; 1 estudo com defeitos de vértebras e cauda, mas sem focomelia.
Coelhos neozelandeses	250 mg/kg/D8-D10	Focomelias e amelias
Galinhas	variáveis	Focomelias e amelias
Cães, gatos e porcos	variáveis	Focomelias e amelias
Macacos	80-100 mg/kg/D25-D30	Focomelias, amelias e déficit no comportamento de socialização

Em macacos, observou-se um grande déficit cognitivo-comportamental em filhotes cujas mães foram expostas a talidomida durante a gravidez. A análise histológica do cérebro desses filhotes revelou áreas danificadas do parênquima, cuja histopatologia era semelhante à do tecido nervoso encontrado em humanos autistas.⁶

Um possível mecanismo para a ampla variabilidade da expressão de teratogenicidade interespécies seria diferenças na metabolização da talidomida as quais levariam ou não ao estresse oxidativo.

Estudos em humanos

Padrão de malformações

A embriopatia pela talidomida é caracterizada por um padrão específico de malformações congênitas de membros que pode ser dividida em quatro grupos:

- a) Focomelia (membros *seal flipperlike*) nos quatro membros.
- b) Focomelia ou amelia (ausência total) de membros superiores com outros defeitos de membros inferiores.
- c) Focomelia ou amelia de membros superiores com membros inferiores normais.
- d) Defeitos predominantemente nos membros inferiores (hipoplasia femoral ou focomelia de extremidades inferiores), os quais são geralmente associados a membros superiores encurvados ou outros defeitos de membros.^{7,8}

A redução de membros é comumente bilateral, mas não necessariamente simétrica ou de gravidade similar. Tanto membros superiores como inferiores apresentam defeitos de redução de membros pré-axiais e intercalares, com as extremidades superiores, exibindo perda de dígitos pré-axiais e as inferiores apresentando polidactilia pré-axial.^{7,8}

Os defeitos de membros podem estar associados a anomalias em outros órgãos, e praticamente todos os órgãos do corpo podem ser afetados.⁷ Malformações e/ou perda auditiva são muito comuns, sendo a microtia e anotia as mais frequentes.⁸ Anormalidades oculares, tais como coloboma, oftalmomegalia, microftalmia, anoftalmia, entre outras são comumente encontradas. Anormalidades neurológicas mais com uns são surdez e paralisia de nervos faciais,⁹ porém alguns estudos mostram retardo mental em 6,6% dos indivíduos afetados.¹⁰ Hemangioma na linha média da face e fenda labial e/ou palatina são relatadas com mais frequência em vítimas da talidomida que na população em geral.⁷

Entre as anormalidades de órgãos internos, são frequentes as anormalidades de laringe, traqueia e lobulação dos pulmões.⁹ Cardiopatia congênita ocorre com considerável

frequência e é a principal causa de morte.⁸ Entre as anomalias cardíacas estão os defeitos do septo ventricular, coarctação da aorta e tetralogia de Fallot.⁷

Período crítico de exposição

Por meio de dados epidemiológicos, foi possível estabelecer o período da gestação sensível à ação teratogênica da talidomida. A janela teratogênica foi estabelecida entre o 34º ao 50º dia após a última menstruação, ou 20 a 36 dias após a fertilização. Dentro desse período, também é possível fazer uma correlação entre os dias de ingestão do fármaco e as malformações observadas (Tabela 2).⁸

Tabela 2 – Malformações associadas ao dia da exposição à droga

Malformação	Dias de exposição (pós-DUM)
Defeitos de pavilhão auricular	34º – 42º
Defeitos de membros superiores	35º – 45º
Paralisia de nervo ótico e duplicação do polegar	35º – 36º
Defeitos geniturinários	35º – 48º
Defeitos cardíacos	36º – 35º
Defeitos de membros inferiores	38º – 46º
Defeitos do trato intestinal	40º – 49º
Trifalangismo de polegar	46º – 50º

DUM: data da última menstruação.

Risco de exposição

Estima-se que a embriopatia pela talidomida ocorra em cerca de 10-50% das gestantes expostas durante o período crítico; esta expressividade variável seria explicada por diferenças na interação genética materno-fetal.¹¹

A talidomida é um dos mais potentes teratógenos conhecidos, entretanto não é considerada um potente mutágeno, visto que não foi observada continuidade da síndrome em filhos de afetados.

Tipos de malformações encontradas mais frequentemente

Diferentes padrões de defeitos congênitos manifestam-se com frequências variáveis em recém-nascidos de gestantes expostas à talidomida (veja Tabela 3).^{2,8}

Tabela 3 – Percentual dos principais defeitos congênitos decorrentes do uso de talidomida.

Tipo de defeito congênito	Percentual de frequência
Defeitos de membros superiores	53
Defeitos de membros superiores e inferiores	25
Defeitos de pavilhão auricular	11
Defeitos de membros superiores e pavilhão auricular	6
Defeitos de membros superiores, inferiores e pavilhão auricular	2
Defeitos de membros inferiores isolados	1
Tetralogia de Fallot ou outras cardiopatias conotrunciais associadas com focomelias ou amelias	34
Estrabismo	até 54
Surdez	10
Autismo	4
Defeitos de globo ocular (microftalmia, coloboma de íris e alterações de retina) e alterações na face	Raros
Defeitos de órgãos isolados	< 2%

Renascimento da talidomida

Na década de 1960, logo após a tragédia, um médico israelense prescreveu talidomida como sedativo e analgésico para um paciente que sofria de hanseníase. Foi grande a surpresa ao se observar que em 2 dias o paciente apresentou melhora dos sintomas, das lesões cutâneas e do quadro geral da doença. A partir daí, diversos ensaios foram realizados para comprovar a eficácia terapêutica no eritema nodoso da hanseníase (ENH) e também para avaliar o benefício em diversas outras condições.³

Atualmente sabe-se que a talidomida tem importantes propriedades imunomoduladoras e antiangiogênicas, que trazem benefícios terapêuticos para um grande número de doenças, entre elas doenças dermatológicas, crônico-degenerativas e cânceres. Tais características, hoje, tornam o uso da talidomida aprovado para tratamento de ENH e mieloma múltiplo nos EUA e, no Brasil, além dessas, para tratamento da reação enxerto *versus* hospedeiro, condições relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e lúpus eritematoso sistêmico.^{3,10}

Regulamentação no Brasil

A crescente adesão e ampliação do uso de talidomida trazem o risco de exposição embrionária, tornando a utilização do fármaco um problema de saúde pública. Com o

intuito de orientar de maneira precisa pacientes e médicos que fazem uso do fármaco, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) instituiu Diretrizes de Notificação de Receita de Talidomida pelos profissionais da área de saúde, e a lei 10.651/2003 regulamenta o seu uso em todo o território brasileiro (Tabela 4).¹²

Tabela 4 – Diretrizes de notificação de receita de talidomida e regulamentação pela lei 10.651/2003

-
- Terá validade de 20 dias, contados a partir da data de sua emissão.
 - Deverá ser impressa em formulário próprio em duas vias.
 - A quantidade do medicamento à base de talidomida, por prescrição, em cada receita, não poderá ser superior ao necessário para o período de tratamento de 30 dias.
 - Um termo de esclarecimento e responsabilidade deverá ser preenchido e assinado pelo paciente e médico, respectivamente.
 - A distribuição deve ser realizada exclusivamente pelos programas expressamente qualificados pelo governo.
 - Utilização de dois métodos contraceptivos durante a utilização, oferecidos pelo governo.
-

Casos recentes de embriopatia por talidomida

Mesmo após a década de 1960, ainda foram registrados casos de síndromes da talidomida no Brasil. Castilla *et al.* em 1996 relataram 34 casos de embriopatia por talidomida na América do Sul entre os anos de 1969 e 1995, baseados em informações de maternidades hospitalares que participavam do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Desses, 33 casos eram brasileiros e ocorreram em nove estados, sendo a região Sudeste a região com a maior frequência de embriopatias. Os autores atribuíram a alta incidência de uma segunda geração de vítimas à elevada prevalência de hanseníase no Brasil e por não serem tão severas as medidas de controle do fármaco.¹³

Apesar das restrições impostas ao uso de talidomida, após o escândalo internacional do surgimento de vítimas nas décadas de 1970-1990 no Brasil, e do aparente controle e vigilância de embriopatia por talidomida, nos anos de 2005 e 2006 ainda se registrou a ocorrência de novos casos da síndrome no país. Esses casos chegaram ao conhecimento do Serviço de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) de Porto Alegre, de forma totalmente casual, sem qualquer notificação ou registro por partes das autoridades em saúde competentes ou serviços de vigilância do fármaco.¹⁴ Tais fatos demonstram que a talidomida ainda está disponível para mulheres em idade fértil e que as medidas de controle da dispensação do fármaco não estão sendo rigorosamente seguidas.

Aconselhamento para mulheres em idade reprodutiva em uso da talidomida

O uso da talidomida está aumentando em nível mundial, no tratamento do ENH, especialmente no Brasil, onde a prevalência ainda é muito alta, AIDS, doenças crônico-degenerativas e mieloma múltiplo, além de diversos tipos de cânceres.

Torna-se então necessária a implantação de monitoração contínua de pacientes usuárias do fármaco em idade reprodutiva, assegurando que o uso de tal agente neste tipo de população seja acompanhado de um efetivo aconselhamento contracepcional.

Aconselha-se o uso de dois métodos anticoncepcionais concomitantemente, durante o período de tratamento, além de se descartar a possibilidade de gestação previamente ao seu início.

RETINOIDES

Os compostos naturais e sintéticos que possuem uma estrutura química ou propriedades funcionais similares às da vitamina A são chamados de retinoides. Tanto a deficiência pela dieta de vitamina A quanto o seu excesso podem resultar em desbalanços orgânicos e gerar patologias.

Atualmente, os retinoides são uma boa alternativa terapêutica para o tratamento de acne cística, psoríase, entre outras doenças queratinizantes, e sua administração é tanto por via tópica quanto sistêmica.^{15,16}

Retinoides em excesso durante a gravidez, assim como uma dieta deficiente em vitamina A, são agentes teratogênicos. Tanto a vitamina A (retinol, ácido retinoico) como seus principais derivados sintéticos (isotretinoína e etretinato) apresentam efeitos teratogênicos e embriotóxicos, sendo estas as principais limitações de seu uso. Estes efeitos foram primeiramente bem conhecidos por estudos em animais e, depois comprovados por exposições acidentais em humanos, principalmente, em 1982, com aprovação da utilização de medicamentos à base de isotretinoína no combate à acne e outras patologias dermatológicas. Em termos de impacto na saúde pública, a teratogenicidade de tais compostos é um fato relevante, já que uma porção significativa da população que faz uso de retinoides por via oral, é constituída por mulheres em idade reprodutiva.¹⁵

Mecanismos da ação teratogênica dos retinoides

Interferem diretamente na atividade e migração das células da crista neural cranial durante o seu desenvolvimento, levando, portanto a malformações em estruturas cranio-faciais, tímicas, cardíacas e do sistema nervoso central (SNC).¹⁵

Vitamina A

A vitamina A é lipossolúvel e ocorre sob duas formas na natureza: é derivada de animais, sendo ingerida pela alimentação, em óleos de peixes e fígado, e como provitamina A ou β -caroteno, precursor da vitamina A, encontrado em alguns vegetais e ingerido também pela alimentação. A vitamina A é necessária para a visão e para o crescimento e manutenção das células epiteliais.^{15,17}

Estudos em animais

Inúmeros relatos de experimentos animais demonstraram o potencial teratogênico dessa substância. A administração a cobaias de doses 1.000 vezes mais altas do que as utilizadas em seres humanos, mostra elevação nas taxas de reabsorção fetal e de natimortalidade, além de anomalias múltiplas na prole (alterações cardiovasculares, malformações oculares e de membros, anencefalia e fenda palatina, entre outras).¹⁵

Estudos em humanos

As vitaminas cruzam a membrana placentária e são essenciais para o desenvolvimento normal do feto. A deficiência de vitamina A no período gestacional está fortemente associada à imunodepressão e à alta mortalidade fetal causada por doenças infecciosas respiratórias, sarampo e diarreia. Entretanto, é imprudente a exposição prolongada a grandes doses dessas substâncias.¹⁷

A vitamina A acumula-se no embrião. A concentração endógena dos metabólitos da vitamina no soro da mulher grávida é reduzida durante o primeiro trimestre, e durante a segunda metade da gestação essa concentração aumenta cerca de 150% em relação a mulheres não grávidas.¹⁷ O organismo possui um mecanismo de transporte e depósito que mantém a vitamina A em uma forma não tóxica, ligada a proteínas. Desde que essa capacidade de depósito não seja excedida, não se observa aumento de malformações congênitas. Em humanos, 25.000 a 50.000 UI/dia são provavelmente necessárias para ultrapassar essa capacidade e potencialmente resultar em malformações.¹⁸

A quantidade recomendada de vitamina A na dieta, expressa como equivalente de retinol, é de 800 para o sexo feminino, 1.000 para o masculino e 1.300 para mulheres durante a lactação. Embora as vitaminas lipossolúveis transponham a barreira placentária mais lentamente, não é recomendada a ingestão de uma quantidade superior a 10.000 UI devido ao risco maior de malformações da crista neural.¹⁹

Os estudos epidemiológicos com respeito ao risco e dose considerados teratogênicos são discordantes. Entretanto, a literatura concorda que doses inferiores a 10.000 UI/dia

são seguras durante a gestação. É importante salientar que, além da quantidade presente em suplementos vitamínicos, alguns alimentos, como fígado, podem ter grande quantidade de retinol, devendo então ser consumidos com moderação durante a gravidez.¹⁸

A provitamina A é convertida no organismo ao retinol, conforme a necessidade individual. Altas doses de β -caroteno não aumentam a concentração sérica de retinol, sendo o consumo de provitamina A considerado seguro durante a gravidez.¹⁷

**Segundo ANVISA, 1 UI de vitamina A
corresponde a 3.10⁻⁷ gramas de retinol. Portanto,
o consumo diário de vitamina A por gestantes não deve ultrapassar
o equivalente a 3 miligramas (10.000 UI).¹¹**

ISOTRETINOÍNA

A isotretinoína (13-*cis*-ácido retinoico) e a tretinoína (ácido *trans*-retinoico) – um isômero da isotretinoína formado facilmente após a sua ingestão, são derivados naturais da vitamina A.

Os retinoides têm um importante papel durante a vida embrionária, pois controlam o desenvolvimento do cérebro, face, timo, coração e cordão espinhal, entre outros órgãos. Eles estão presentes no sangue de todas as pessoas, e dentre outras funções, estimulam a proliferação de células epidérmicas. Na pele, elas perdem a camada de queratina e dessa forma auxiliam o processo de escamação da pele. A isotretinoína também causa a atrofia da glândula sebácea, o que explica o uso e efetividade de suas formas sintéticas para tratamento de acne cística, tanto por via sistêmica quanto na forma tópica. A tretinoína também é utilizada sistemicamente para tratamento de leucemia promielocítica.^{15,18,20}

Estudos em animais

Em todas as espécies testadas, essa substância apresentou grande potencial teratogênico, mesmo quando utilizada em baixas doses. Uma grande quantidade de malformações já foi observada em associação com o uso de isotretinoína, e esses defeitos são dependentes da dose e estágio de desenvolvimento durante o qual o fármaco é administrado. O tratamento com isotretinoína no início da organogênese resulta em anomalias do SNC e sistema cardiovascular, enquanto as exposições em um período posterior da gestação afetam os membros, trato geniturinário e palato.²⁰

Estudos em humanos

A isotretinoína é considerada um teratogêno muito mais potente em humanos, quando comparada a animais.²⁰ Seus efeitos teratogênicos podem ser agrupados constituindo a síndrome

me da isotretinoína, o que inclui anomalias do sistema nervoso central, alterações crânio-faciais, malformações cardíacas, distúrbios neurocomportamentais e outras menos frequentes (Tabela 5), além de aumentar o risco de aborto espontâneo e prematuridade, segundo alguns estudos epidemiológicos prospectivos.¹⁸ Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 18 a 24 horas. Calcula-se que após 5 meias-vidas, a concentração plasmática desse fármaco seja mínima. Pelo mesmo raciocínio, seu metabólito com maior meia-vida (50 horas) parece ser totalmente eliminado em 10 dias.²⁰

O período mais crítico para o desenvolvimento de manifestações teratogênicas é o primeiro trimestre de gestação. Após a cessação do tratamento, observa-se um risco de 4% para futuras gestações.²⁰

Tabela 5 – Malformações associadas ao uso de isotretinoína e etretinato na gestação^{15,20}

Substância	Órgão ou sistema	Malformação
Isotretinoína	Cardiovascular	Coarctação da aorta, hipoplasia de arco aórtico transposição de grandes vasos, tetralogia de Fallot defeitos de septo ventricular
	Timo	Hipoplasia, aplasia ou ectopia tímicas
	Crânio e face	Microtia, anotia, micrognatia, fenda palatina, baixa implantação de orelhas
	SNC	Hidrocefalia, microcefalia, microftalmia, defeitos cerebelares e aórticos paralisia de nervo facial
Etretinato	Crânio e face	Micrognatia, microtia, baixa implantação de orelhas
	Esqueleto	Sindactilia, dígitos curtos ou ausentes, pés tortos
	SNC	Sinocitose múltipla, meningiomielocele, anoftalmia, defeitos cerebrais múltiplos

Costuma-se recomendar que a paciente não engravide no período de 1 mês a partir da última dose, depois do qual não se espera maiores riscos para gestação.

ETRETINATO

É derivado aromático da vitamina A, mais lipossolúvel que a isotretinoína, permanecendo no organismo humano por um período de muitos meses. Foi empregado para tratamento de psoríase, mas retirado de uso em razão de seu tempo de eliminação do organismo.²¹

Estudos em animais

O seu uso em animais foi associado a defeitos no desenvolvimento de células da crista neural, tanto em doses isoladas ou sob tratamento contínuo. Experimentos com ratos sugeriram que a teratogenicidade do etretinato poderia ser decorrente de biotransformação desse agente em acitretina. De fato, os estudos *in vitro*, usando embriões de rato, evidenciaram que a prevenção do metabolismo de etretinato para acitretina reduz consideravelmente a teratogenicidade do etretinato.^{21,22}

Estudos em humanos

Observaram-se malformações no SNC, crânio-faciais e esqueléticas associadas ao uso dessa substância (Tabela 5).^{15,18}

Possui meia-vida de eliminação de uma única dose de 12 horas. Entretanto, se administrado continuamente tem sua meia vida potencializada em 10 vezes. Isto se deve ao fato de este agente apresentar ampla distribuição no tecido adiposo, do qual pequenas quantidades são liberadas lentamente. Por conseguinte, a eliminação de 99% do etretinato leva cerca de 700 dias (ou 7 meias-vidas de eliminação). Por isto, os efeitos teratogênicos desse agente podem persistir por anos após o término da terapia, sendo recomendado que toda mulher em idade reprodutiva em uso dessa substância abstenha-se de engravidar por um período de pelo menos 2 anos após o término desse uso.^{21,22}

Em relação ao risco associado à sua exposição, estima-se que cerca de 26% das gestações resultem no nascimento de crianças com defeitos congênitos. Já o risco aumentado para gestações que ocorram dentro de 2 anos após o seu uso costuma ser baixo (cerca de 2%), contudo esta estimativa baseia-se em um pequeno número de gestações.¹⁸

ACITRETINA

É um análogo ácido e metabólito principal do etretinato. É usada no tratamento da psoríase, e de outras afecções de pele (doença de Darier, líquen plano, lúpus eritematoso sistêmico, linfoma de células T e queratoses solares extensas).

Ao contrário do etretinato, um etil-éster altamente lipofílico, cuja administração contínua leva a uma meia-vida prolongada, a acitretina é excretada do corpo rapidamente. Ela apresenta um tempo de meia-vida de 49 horas e um tempo de eliminação de 98% do fármaco em 2 meses, assumindo-se que não ocorra a transesterificação desse agente para etretinato. Devido a esse fato, a acitretina foi colocada no mercado para substituir o etretinato.¹⁸

Estudo em animais

A acitretina administrada em animais foi teratogênica em camundongos, ratos e coelhos e os defeitos congênitos encontrados envolvem membros e palato.^{15,18}

Estudos em humanos

Poucos relatos de casos até o momento foram registrados a respeito do efeito teratogênico da acitretina em humanos. Entretanto, desde 1991 tem se tornado aparente que a acitretina pode ser metabolizada a etretinato na presença de etanol, em um processo metabólico conhecido como transesterificação. Desse modo, a exposição em longo prazo a etretinato é um motivo de preocupação em mulheres que usam acitretina, particularmente naquelas que ingerem álcool, mesmo que de forma moderada.^{15,18, 22}

Mulheres em idade fértil que utilizam acitretina devem ser aconselhadas a evitar o uso de etanol durante o tratamento e até 1 mês após o término deste, a fim de facilitar a sua eliminação e impedir a sua transesterificação para etretinato. Em casos de ingestão de etanol em qualquer quantidade, a gestação deve ser evitada pelo menos por 2 anos após o término da terapia.

USO TÓPICO DE RETINOIDES

Como os retinoides são de importante benefício terapêutico em diversas condições dermatológicas, seu uso na forma tópica tem se mostrado uma boa via de administração para o tratamento dessas doenças, ampliando-se cada vez mais.

As preparações tópicas de retinoides normalmente utilizam a concentração de 0,05%, e a taxa média de absorção sistêmica varia de 2-6%. Essas taxas não evidenciam um aumento notável da concentração sistêmica de retinoides, e portanto um efeito teratogênico, após a utilização por essa via, parece improvável. Entretanto, deve-se ter em mente que a aplicação em pele intensamente inflamada ou em adição a um antisséptico, pode aumentar a absorção.^{18,23}

Estudos avaliando o risco de teratogênese de isotretinoína e tretinoína tópica até o momento não encontraram aumento na frequência de anomalias nos recém-nascidos de mães expostas. A avaliação das taxas de absorção sistêmica por essa via de tratamento, em cremes a 0,05%, é na maioria das vezes muito baixa, em torno de 2%. Este fato traz boas perspectivas para uma eventual expansão de seu uso no tratamento da acne. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar sua segurança.^{18,23}

Tazarotene é um retinoide acetilênico comercializado como um gel para o tratamento da acne vulgar, psoríase e como um creme para redução de rugas. É uma pró-droga metabolizada em sua forma ativa, o ácido tazarotênico, e metabolizado em vários compostos não lipofílicos que podem ser excretados mais rapidamente do que alguns outros retinoides.¹⁸ A absorção sistêmica, após a administração tópica do tazarotene, foi estimada em cerca de 6%, e alguns relatos mostraram crianças saudáveis após o seu uso tópico.²³ Apesar destas considerações, o uso de tazarotene durante a gravidez é evitado com base na experiência com outros retinoides e do número limitado de estudos avaliando a teratogenicidade, quando utilizado topicamente.¹⁸

Adapaleno é um composto retinoide comercializado como gel para o tratamento da acne. A formulação tópica traz 0,1% de adapaleno, e segundo ensaios, há absorção sistêmica mínima deste composto através da pele. Os estudos em animais não revelaram aumento na taxa de defeitos congênitos, e os estudos em humanos ainda são muito limitados.^{18,23}

Com base nas taxas de absorção sistêmica, o uso de retinoides na forma tópica não parece estar associado ao aumento de anomalias congênitas. Entretanto, sua segurança ainda não é garantida em razão do número limitado de estudos em humanos.

REGULAMENTAÇÃO NO BRASIL

A exemplo da talidomida, o Ministério da Saúde preconiza que a receita para o uso de retinoides deve ser acompanhada da Notificação Especial para Retinoides Sistêmicos e Termo de Consentimento Informado, enfatizando os efeitos adversos e potenciais riscos do uso desse fármaco durante a gravidez.²⁴

ACONSELHAMENTO PARA MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA EM USO DE RETINOIDES SISTÊMICOS

O uso de retinoides em uma mulher em idade reprodutiva obedece a uma relação risco *versus* benefício, sendo a prescrição desses medicamentos restrita a um estreito espectro de patologias (acne cística no caso da isotretinoína e psoríase severa no caso do etretinato).

Toda mulher em idade reprodutiva que esteja em tratamento com retinoides sistêmicos deve fazer uso de dois métodos anticoncepcionais, sendo um de estrogênio/progestágeno combinados, e o outro um método de barreira. Adicionalmente, a possibilidade de gestação deve ser totalmente descartada antes do início do tratamento por exame laboratorial prévio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*, 1988, 38:203-215.
2. Saldanha PH. A tragédia da talidomida e o advento da teratologia experimental. *Rev Bras Genet*, 1994, 17:449-464.
3. Oliveira MA, Bermudez JAZ, de Souza ACM. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? *Cad Saude Pública*, 1999, 15:99-112.
4. Shepard TH. *Shepard's Catalog of Teratogenic Agents*, Shepard TH (ed). John Hopkins University Press, 1998.
5. Knobloch J, Schimitz I, Götz K, Schulze-Osthoff K and Ruther U. Thalidomide Induces Limb Anomalies by PTEN Stabilization, Akt Suppression, and Stimulation of Caspase-Dependent Cell Death. *Mol Cell Biol*, 2008, 28:529-538.
6. Teitelbaum P. A propose primate animal model of autism. *Eur Child Adolescence*, 2004, 12(1):48-9.
7. Smithells RW and Newman CGH. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet*, 1992, 29:716-723.
8. Newman CGH. The Thalidomide Syndrome: Risks of Exposure and Spectrum of Malformations. *Clin Perinatol*, 1986, 13:555-573.
9. Smithells RW. Defects and disabilities of thalidomide children. *Br Med J*, 1973, 1:269-272.
10. Miller MT and Strömmland K: Teratogen Update: Thalidomide: A Review, With a Focus on Ocular Findings and New Potential Uses. *Teratology*, 1999, 60:306-321.
11. Shardein JL (1993) Psychotropic Drugs. In: Shardein JL (ed) *Chemically Induced Birth Defects*. 2nd edition. New York: Marcel Dekker, pp 208-270.
12. Legislação Brasileira. Disponível no sítio: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=20985&word=talidomida#>
13. Castilla EE, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E, Brunoni D, Cavalcanti DP, Correa-Neto J, Degaldillo JL, Dutra MG, Felix T, Giraldo A, Juarez N, Lopez-Camelo JS, Nazer J, Orioli IM, Paz JE, Pessoto MA, Pina-Neto JM, Quadrelli R, Rittler M, Rueda S, Saltos M, Sánchez O, Schuler L. Thalidomide, a Current Teratogen in South America. *Teratology*, 1999, 54:273-277.
14. Schuler-Faccini L, Soares RCF, Sousa ACM, Maximino C, Luna E, Schwartz IVD, Waldman C, Castilla E. New cases of thalidomide embriopathy in Brazil. *Birth Defects Res A*, 2007, 79:671-672.
15. Monja M. Vitamin A and its congeners. *Semin Perinatol*, 1997, 21:135-142.
16. Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatology drugs used in pregnancy patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 59(2):295-315.
17. Pteres P, Schaefer C. Vitamins, minerals, and trace elements. In *Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment*. Schaefer C, Peters P e Miller RK (orgs). 2 ed. Elsevier, 2007. 875 pp.
18. Reprotox – An Information System on Environmental Hazards to Human Reproduction and Development. Disponível no site: <http://reprotox.org>
19. Chen J, Abott J, Keane R. Retinoids. *MJA*, 1996, 165:104-110.
20. Nau H: Teratogenicity of isotretinoína revisited: Species variation and the role of all-trans-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol*, 2001, S183:S187.
21. Agnish ND, Vane FM, Rusin G, DiNardo B, Dashman T. Teratogenicity of etretinate during early pregnancy in the rat and its correlation with maternal plasma concentrations of the drug. *Teratology*, 1990, 42(1):25-33.
22. Steele CE, Marlow R, Turton J, Hicks RM. In-vitro teratogenicity of retinoids. *Br J Exp Pathol*, 1987, 68 (2): 215-23.
23. Pteres P, Schaefer C. Dermatological medications and local therapeutics. In *Drugs During Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment*. Schaefer C, Peters P e Miller RK (orgs). 2nd ed. Elsevier, 2007. 875 pp.
24. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível no site: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/2003/260203.htm>

FÓRMULAS PARA EMAGRECIMENTO

JULIANA MARCON SZYMANSKI
CLARISSE LUÍSA STEFANI

O excesso de peso é um importante problema de saúde mundial, que afeta cerca de 40% dos adultos brasileiros, de acordo com o último levantamento do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2003. Os fármacos para emagrecimento tendem a ser cada vez mais procurados pela população por representarem uma alternativa rápida para a perda de peso e que não exige modificações no estilo de vida, apesar de possuírem efeitos adversos já bem conhecidos e elevados riscos de tolerância e dependência física e psíquica. Visto que grande parte do público consumidor é constituída por mulheres em idade reprodutiva, passa a existir uma preocupação acerca de possíveis riscos reprodutivos envolvidos no uso desses fármacos.

O uso de associações de medicamentos para fins de emagrecimento é proibido no Brasil, conforme normas emitidas pelo Conselho Federal de Medicina e Ministério da Saúde (Resolução CFM nº 1477/97 e Portaria MS nº 344/98), mas por falta de fiscalização, continuam a ser prescritas e aviadas em farmácias, nem sempre explicitando sua composição. Em 1998 o Consenso Latino-americano em Obesidade definiu normas mais rígidas para a utilização dos fármacos emagrecedores: a medicação nunca deve ser o único meio de tratamento, devendo estar focada no tratamento geral do paciente (não exclusivamente na redução de peso), devendo sempre ser prescrita e acompanhada por um médico.

Os fármacos usados no combate à obesidade se dividem em três grupos principais, de acordo com seus mecanismos de ação:

- Sobre o sistema nervoso central, modificando o apetite ou a conduta alimentar:
 - Catecolaminérgicos: fentermina, fenproporex, anfepramona (dietilpropiona), mazindol e fenilpropanolamina
 - Serotoninérgico e catecolaminérgico: sibutramina

- Sobre o metabolismo, aumentando a termogênese: efedrina, cafeína e aminofilina.
- Sobre o sistema gastrointestinal, diminuindo a absorção de gorduras: orlistate.

As fórmulas para emagrecimento costumam conter algumas dessas drogas associadas a ansiolíticos, diuréticos, laxativos e hormônios tireoidianos. Incluem ainda substâncias fitoterápicas das mais diversas, cujos riscos e benefícios são de difícil avaliação, em função da falta de dados na literatura sobre seu uso. Neste capítulo, apresentaremos informações a respeito dos possíveis riscos reprodutivos das principais drogas utilizadas para perda de peso; alguns grupos de substâncias citadas encontram-se em seus capítulos específicos.

PERDA DE PESO NA GESTAÇÃO

O ganho de peso dentro da faixa da normalidade (9 a 12 kg em média) faz parte do conjunto de alterações fisiológicas e metabólicas na mulher durante a gestação, representando o peso do feto e das partes do organismo que sustentarão seu desenvolvimento, além de constituir uma reserva de energia para o trabalho de parto e amamentação. A perda de peso na gestação, assim como o ganho excessivo, constitui fator de risco independente para a ocorrência de malformações e complicações obstétricas. Embora o controle do peso pré-concepcional diminua a morbimortalidade obstétrica, uma vez grávida, a gestante não deve tentar perder peso. Em geral, se as mulheres que engravidam estão acima do peso ideal são orientadas a ganhar menos peso durante a gestação, mantendo o acompanhamento nutricional.

A perda de peso na gestação inicial tem sido associada a aumento da ocorrência de defeitos do tubo neural (DTN),¹ possivelmente através da cetoacidose² que é gerada por períodos longos de jejum. Essa hipótese é compatível com o aumento da ocorrência de DTN também observado em gestações envolvendo *diabetes mellitus* e obesidade, nos quais os distúrbios metabólicos subjacentes também propiciam a cetoacidose. A fase de emagrecimento após as cirurgias de *bypass* intestinal, nas quais ocorre cetoacidose elevada, também está associada aos DTN, segundo relatos de caso presentes na literatura. Algumas formas de cirurgia bariátrica ainda trazem o risco de deficiências vitamínicas que podem causar impacto sobre a saúde do feto.

Quanto à perda de peso na lactação, um estudo envolvendo 22 mulheres saudáveis, que participaram de um programa de emagrecimento durante esse período, concluiu que a perda de peso moderada e gradual não afeta a quantidade nem a qualidade do leite materno.³ Outro estudo apoiou recentemente essa observação e estabeleceu que a perda de cerca de 0,5 kg por semana entre 4 e 14 semanas pós-parto, em mulheres acima de seu peso ideal e em regime de aleitamento exclusivo, não afeta o desenvolvimento infantil.⁴

CATECOLAMINÉRGICOS

Os fármacos catecolaminérgicos, dos quais o grupo mais importante é o das anfetaminas, são estimulantes de ação central amplamente utilizados no tratamento da obesidade, porém com eficácia bastante controversa.

O uso recreacional de anfetaminas pode levar ao consumo da droga em grandes quantidades durante a gravidez. Em estudos com mães aditas, tem sido muito difícil diferenciar os efeitos adversos das anfetaminas e de outras drogas concomitantes (por ex., álcool), más condições de nutrição materna, higiene e atendimento pré-natal.

Alguns relatos de caso associaram o uso de anfetaminas durante a gestação a algumas malformações. As anormalidades descritas incluem malformações cardíacas, exencefalia e defeitos de redução de membros. A atresia de vias biliares também foi descrita em estudos retrospectivos. Estudos com maior poder, entretanto, não confirmaram essas associações. Um estudo de caso-controle com 400 mães expostas à droga durante a gestação não encontrou nenhuma associação significativa de malformações maiores ou pequenas alterações.⁵

No feto, a meia-vida da droga é maior que na gestante; assim a exposição total do feto é elevada. Seu uso está associado à elevação da pressão arterial materna e fetal e à diminuição da saturação de oxiemoglobina fetal e do pH. O aumento transitório da resistência vascular no cordão umbilical e a diminuição do fluxo sanguíneo para o útero acompanham essas alterações.⁶⁻⁷ Bebês nascidos de usuárias de anfetaminas podem apresentar irritabilidade, sonolência e angústia respiratória no período neonatal, sugerindo uma síndrome de retirada.⁸ As anfetaminas são excretadas no leite humano, e uma dose de 20 mg/dia é suficiente para transferir quantidades mensuráveis à urina do lactente exposto, com consequências ainda não avaliáveis a longo prazo.

Em conclusão, os dados da literatura referentes ao uso dos catecolaminérgicos em humanos são insuficientes para a avaliação dos seus efeitos sobre o desenvolvimento (malformações congênicas e alterações neurocomportamentais) e sobre a reprodução. Experimentos em animais também foram considerados limitados, porém suficientes para demonstrar anormalidades neurocomportamentais e riscos obstétricos relevantes que contraindicam formalmente seu uso na gestação e lactação.

SIBUTRAMINA

É um fármaco de ação central inibidor seletivo da recaptação da serotonina e da noradrenalina, atuando como depressor do apetite e estimulador da termogênese. Não existem relatos de malformações em humanos após o uso de sibutramina durante a gestação, porém a literatura é bastante escassa. Estudos em animais com o fármaco radio-marcado indicam que sua distribuição tecidual não é afetada pela gestação, sendo baixa

a taxa de transferência ao feto⁹ e mesmo em doses elevadas não foram observados efeitos na fertilidade. Defeitos congênitos e aumento do número de perdas fetais em animais foram observados apenas com doses maternas causadoras de toxicidade sistêmica.

Em um estudo prospectivo, 52 gestantes expostas inadvertidamente à sibutramina no início do primeiro trimestre tiveram seus desfechos obstétricos observados até 30 dias após o parto. Foram encontrados 7 casos de complicações hipertensivas, mas nenhum caso de anomalia congênita. Essa amostra, no entanto, não nos permite concluir com segurança que essa droga não possui um potencial teratogênico.¹⁰

Não há estudos disponíveis sobre a transferência da sibutramina para o leite humano. A farmacocinética dessa substância (de molécula pequena e extremamente lipossolúvel, com boa penetração no SNC e meia-vida longa) teoricamente sugere uma grande transferência plasma/leite, havendo assim níveis significativos de sibutramina no leite materno. Até serem desenvolvidos estudos com maior poder, devemos evitar o uso dessa substância na gravidez e na lactação.

ORLISTATE

É um potente inibidor específico das lipases gastrintestinais, reversível, porém de longa atuação. O medicamento é pobremente absorvido no trato gastrintestinal, atuando apenas no lúmen. As enzimas inativadas são incapazes de hidrolisar a gordura proveniente dos alimentos, na forma de triglicérides, em ácidos graxos livres e monoglicerídeos absorvíveis e cerca de 30% da gordura dos alimentos ingeridos é eliminada nas fezes. Devido ao seu mecanismo de ação, existe uma preocupação teórica quanto à deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e sua possível repercussão na saúde materno-fetal, não comprovada por estudos, mas ainda assim contraindicando seu uso na gestação. Estudos em animais não demonstraram efeitos adversos reprodutivos ou desenvolvimentais, mesmo em doses muito elevadas. Em humanos, os dados são escassos. Um estudo identificou 109 gestações com exposição ao orlistate, incluindo cerca de metade no primeiro trimestre cujos resultados sugerem não haver associação com defeitos congênitos ou complicações obstétricas.¹¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Robert E, Francannet Ch, Shaw G, Kallen B. Neural tube defects and maternal weight reduction in early pregnancy. *Reprod Toxicol*, 1995, 9:57-59.
2. Rosa FW. Does ketosis cause neural tube defects? *Teratology*, 1989, 36:476.
3. Dusdieker LB, Hemingway DL, Stumbo PJ: Is milk production impaired by dieting during lactation? *Am J Clin Nutr*, 1994, 59:833-40.
4. Lovelady CA, Garner KE, Moreno KL, Williams JP: The effect of weight loss in overweight, lactating women on the growth of their infants. *N Engl J Med*, 2000, 342:449-53

5. Little BB et al: Methamphetamine abuse during pregnancy: outcome and fetal effects. *Obstet Gynecol*, 1988, 72:541-4.
6. Stek AM, Fisher BK, Baker RS, Lang U, Tseng C-Y, Clark KE. Maternal and fetal cardiovascular responses to methamphetamine in the pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169:888-97.
7. Stek AM, Baker RS, Fisher BK, Lang U, Clark KE: Fetal responses to maternal and fetal methamphetamine administration in sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173:1592-8.
8. Smith L, Yonekura ML, Wallace T, Berman N, Kuo J, Berkowitz C: Effects of prenatal methamphetamine exposure on fetal growth and drug withdrawal symptoms in infants born at term. *J Dev Behav Pediatr*, 2003, 24:17-23.
9. Physicians' Desk Reference (PDR). 58th ed. Meridia, 491-6, 2004.
10. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A: Early first-trimester sibutramine exposure: pregnancy outcome and neonatal follow-up. *Drug Saf*, 2006, 29:255-9.
11. Perrio MJ, Wilton LV, Shakir SA: The safety profiles of orlistat and sibutramine: results of prescription-event monitoring studies in England. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, Nov 15 (11):2712-22.

SUBSTÂNCIAS DE USO TÓPICO

CATIELE ANTUNES

Um produto é dito de uso tópico quando sua exposição tem ação local apenas, ao contrário dos *patches* transdérmicos, que usam a pele como via de administração sistêmica. De forma geral, o risco de malformações congênitas decorrentes da exposição a esses produtos, durante a gestação, parece não ser aumentado. Isso se deve à mínima taxa de absorção de tais substâncias, principalmente quando se trata de pele íntegra e uso correto dos mesmos, o que torna improvável a toxicidade sistêmica e, portanto, torna a teratogenicidade quase inexistente.

Vários fatores podem alterar a quantidade de substância absorvida pela corrente sanguínea, aumentando a possibilidade de toxicidade. Quanto maior a quantidade aplicada, o local de aplicação, a frequência e a duração do uso, igualmente maior será a taxa de absorção. Dessa forma, as doses devem ser ajustadas individualmente, assim como cuidadosamente controladas a frequência e a duração das exposições, a fim de evitar o aumento dos níveis circulantes.

A seguir, encontra-se uma descrição sintética do potencial teratogênico de substâncias de uso tópico corrente, seja com finalidade cosmética ou terapêutica.

TRATAMENTOS COSMÉTICOS

Botox®

Trata-se da toxina botulínica purificada, diluída em cloreto de sódio e albumina humana. Atua bloqueando a transmissão neuromuscular pela interação com sítios de ligação em terminais nervosos motores e inibição da liberação de acetilcolina, diminuindo marcas de expressão facial. Quando injetado via intramuscular, nas doses recomendadas, não se espera transferência da toxina botulínica à circulação sistêmica.

Embora estudos detalhados não tenham sido feitos, a ausência de níveis mensuráveis da toxina botulínica no soro dos bebês sugere que a mesma não atravessa a barreira placentária. Não foram localizadas referências adicionais sobre possíveis efeitos teratogênicos do uso dessa técnica, no entanto, recomenda-se que o uso da toxina botulínica seja evitado durante a gestação, visto que não existem estudos adequados e controlados em gestantes.¹

DMAE (2-dimetilaminoetanol)

É um agente estimulante do sistema nervoso central. Trata-se de um precursor da acetilcolina, com ampla utilização cosmética devido a seu efeito de *lifting*.² Acredita-se que possa estar envolvido em processos celulares básicos no local de aplicação, no entanto, testes reprodutivos em animais não evidenciaram teratogenicidade, apesar de faltarem estudos em humanos.

TRATAMENTOS DE DERMATOSES

Ácido azelaico

Usado no tratamento da acne, melasma e com finalidade antineoplásica, apresenta cerca de 4% de absorção após uso tópico e é rapidamente metabolizado.

Em animais, o uso oral não mostra efeitos teratogênicos, mas faltam estudos em humanos. Quanto à amamentação, sabe-se que pequenas quantidades de ácido azelaico estão normalmente presentes no leite materno, já que o mesmo é encontrado em grãos integrais e derivados animais. A quantidade absorvida, após uso tópico, não altera tais níveis normalmente encontrados. Devido às características farmacocinéticas do ácido azelaico, é improvável que ocorram efeitos nos lactentes de mães em uso de preparações tópicas.²

Ácido glicólico

É usado em preparações tópicas para o tratamento de condições como queratoses, verrugas e marcas de envelhecimento.³ Há muito, é creditado como possivelmente tóxico e capaz de produzir retardo do crescimento intrauterino em animais expostos.⁴ Os defeitos observados incluem fenda palatina, lábio leporino e defeitos do esqueleto axial.^{4,5} Em humanos, contudo, não há relatos de toxicidade.

Ácido salicílico

A absorção cutânea do ácido salicílico é bastante eficiente quando comparada a outros agentes tópicos, podendo variar de 5 a 20%, dependendo do veículo e da duração

do contato.^{6,7} Cruza a placenta, apresenta excreção fetal lenta e atinge pico de concentração, após uma aplicação tópica, em 5 horas.

A toxicidade sistêmica é improvável com o uso tópico da droga, apesar de ser possível se a droga é aplicada em uma ampla área corporal por períodos prolongados.

A *Food and Drug Administration* (FDA) classifica-o na categoria C, devido à indução de malformações em embriões de ratos.⁶ Dessa forma, a gestação deve ser monitorizada, quando essa droga for utilizada. A excreção do ácido salicílico no leite materno e sua segurança se consumido por lactentes são desconhecidos.

ANTIBACTERIANOS TÓPICOS

Clindamicina

A forma tópica tem sido associada à ocorrência de colite pseudomembranosa. Existem relatos de caso, após a aplicação de hidrócloro e de fosfato de clindamicina, os quais eram considerados de menor absorção cutânea.⁷ No entanto, a FDA classifica-a na categoria B, pois as possibilidades de dano são muito remotas, especialmente com baixos níveis de exposição sistêmica, verificados com o uso tópico.

Na forma vaginal, apenas 5% (100 mg/dose) são absorvidos na circulação materna, o que representa 5 mg/dia de clindamicina. É improvável que a clindamicina, quando administrada via gel vaginal produza qualquer dano ao lactente.² Não existem relatos clínicos de efeitos adversos em crianças amamentadas por mães que faziam uso tópico dessa droga.⁶

Eritromicina

Usada topicamente no tratamento da acne por impedir síntese proteica bacteriana. Estudos em animais, com eritromicina, não mostraram evidências de teratogenicidade, mas faltam estudos confiáveis em humanos. Ainda assim, a pequena absorção da forma tópica torna efeitos sistêmicos improváveis.⁶ Nada se sabe sobre a excreção no leite materno após uso tópico.

Corticoides

Os corticosteroides tópicos são seguros e efetivos para o tratamento de determinadas dermatoses. Os glicocorticoides têm sido associados à fenda palatina em ratos e camundongos; entretanto, não há evidência de teratogenicidade em humanos. No entanto, o uso prolongado de esteroides tópicos deve ser evitado pela possibilidade de elevação dos níveis sistêmicos. Catarata e imunossupressão foram descritas em algumas crianças, cujas mães fizeram uso de terapia sistêmica; esses efeitos adversos, entretanto, nunca foram descritos para o uso de esteroides tópicos.

Enxofre

Preparações contendo 1 a 10% de enxofre são usadas no tratamento da acne há muitos anos. Classificado na categoria C pela FDA, o uso só deve ser considerado se o risco/benefício compensar. A excreção de enxofre no leite materno é desconhecida.⁶

Peróxido de benzoíla

Usado no tratamento da acne, não mostra toxicidade sistêmica durante a terapia local. Estudos em animais submetidos à toxicidade sistêmica de peróxido de benzoíla e seus metabólitos mostram associação com carcinogenicidade.⁶ Entretanto, como os níveis sanguíneos dessas substâncias pouco se alteram após o uso tópico, danos ao feto tornam-se improváveis. Faltam dados sobre a excreção no leite materno e, portanto, a segurança para os lactentes é desconhecida.⁶

RETINOIDES TÓPICOS

Os isômeros da vitamina A começaram a ser utilizados no tratamento da acne em 1962, quando se verificou que os mesmos poderiam ser úteis em doenças que aumentavam a queratinização.⁷ Atualmente, essa classe inclui drogas usadas para o tratamento da acne e outras dermatoses, como psoríase. Inclui ainda outras menos conhecidas como a alitretinoína, usada para sarcoma de Kaposi, e bexaroteno, usado para linfoma cutâneo de células T. Os retinoides merecem atenção em razão de seu crescente uso em tratamentos cosméticos; entretanto, ao contrário da maioria das formas orais, o uso tópico não parece aumentar o risco de malformações.⁶

Tretinoína

Apesar da conhecida teratogenicidade da tretinoína por via oral, aparentemente não ocorre o mesmo quando o uso é por via tópica. Isso se deve à baixa absorção percutânea da tretinoína tópica, levemente inferior a 1 a 2%, que não altera os níveis sistêmicos de retinoides.⁶

Existem, na literatura, dois relatos de caso de gestantes que usaram tretinoína tópica e tiveram recém-nascidos com malformações congênitas, porém não foi possível estabelecer uma relação entre o uso dessa solução e as malformações. Acredita-se, entretanto, que a absorção tópica de tretinoína seja insuficiente para produzir uma exposição significativa para o conceito. Além disso, muitos especialistas não consideram o uso tópico de tretinoína com o fator de risco para defeitos congênitos. Entretanto, por falta de estudos conclusivos, o uso durante a gestação e a lactação deve ser evitado.

Isotretinoína

Muitos estudos têm demonstrado pouca ou nenhuma absorção cutânea de isotretinoína após aplicação local, sendo essa a razão que sustenta a afirmação de ausência de

risco teratogênico nos cremes tópicos. Estudos mostram que menos de 5% de isotretinoína é absorvido quando utilizada por mais de 10 dias de tratamento e mesmo a pele lesada submetida a altas doses conduz a uma absorção insignificante.⁶

Oralmente, a isotretinoína é um potente teratôgeno, não havendo dose mínima segura (vide Capítulo 23).

Quadro 1 – Segurança de drogas usadas topicamente no tratamento da acne durante a gravidez e lactação.

Medicação tópica para acne	Segurança na gravidez/Categoria FDA ^a	Segurança em lactentes
Retinoides Adapaleno Isotretinoína Tazaroteno Tretinoína	Indeterminada/C Indeterminada Contraindicada/X Indeterminada/C	Desconhecida Desconhecida Desconhecida Desconhecida
Antibacterianos Clindamicina Eritromicina	Indeterminada/B Indeterminada/B	Desconhecida Desconhecida
Outros Ácido azelaico Ácido salicílico Enxofre Peróxido de benzoíla	Indeterminada/B Indeterminada/C Indeterminada/C Indeterminada/C	Desconhecida, provavelmente segura ^b Desconhecida Desconhecida Desconhecida

Adaptado de Akhavan A, Bershad S, 2003.

a. Categorias de risco teratogênico para uso durante a gestação estabelecidas pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA): A = estudos com controles não mostraram risco; B = não existem evidências de risco em humanos apesar de achados adversos em animais, ou faltam estudos em humanos, mas estudos animais não mostram risco. A chance de dano fetal é remota, mas possível. C = risco não pode ser excluído. Faltam dados em humanos, mas estudos em animais são positivos ou estão faltando; D = evidências positivas de risco em humanos, mas o benefício pode se sobrepor ao risco; X = contraindicado na gravidez. b. O ácido azelaico é uma substância de ocorrência natural, encontrada em cereais integrais e produtos animais.

Adapaleno

De uso tópico apenas, apresenta mínima penetração na epiderme. Embora efeitos teratogênicos não tenham sido verificados em animais, faltam estudos em gestantes. Visto que o adapaleno pode se ligar ao receptor do ácido retinoico e, dessa forma, compartilhar características de teratogenicidade com outros compostos da família dos retinoides, seu uso geralmente é evitado

durante a gravidez. O uso durante a lactação não é recomendado, já que a quantidade excretada no leite materno não é conhecida.

Em um estudo com ratas e coelhas gestantes elaborado por um fabricante, a administração por vias oral e tópica de, respectivamente, 120 e 150 vezes a dose cutânea em humanos, não aumentou a incidência de efeitos adversos na gestação.

A fração de excreção de tazaroteno pelo leite materno não é conhecida. Portanto, faltam estudos que assegurem a segurança da droga durante a lactação.⁷

Tazaroteno

As anormalidades fetais em humanos relacionadas ao uso de tazaroteno tópico são desconhecidas. Sabe-se de 6 mulheres que ficaram grávidas durante estudos clínicos com tazaroteno tópico (apesar de instruções para o contrário) e todas relataram o nascimento de crianças saudáveis.⁸ As razões para a diferente classificação entre os demais retinoides são parcialmente históricas, isso porque, ao contrário da tretinoína ou adapaleno, o tazaroteno foi simultaneamente aprovado para uso tanto na acne quanto na psoríase. Em razão dessa dupla aprovação, e já que o uso na psoríase envolve maior exposição de superfície, aumentando a fração absorvida, foi rotulado como de alto risco teratogênico. Mesmo assim, a grande maioria dos dermatologistas não se abstém da prescrição do tazaroteno para o tratamento tópico da psoríase, em mulheres com potencial gestacional, tão logo estas sejam informadas dos riscos potenciais e façam uso de contracepção.¹¹ Não existem evidências de acúmulo sistêmico da droga após múltiplas aplicações.⁷

TRATAMENTOS DE INFECÇÕES

5-fluoracil

É um agente antimetabólico com risco teratogênico comprovado, se administrado por via sistêmica, mas não no uso tópico. Após o uso intravaginal, a fração absorvida é baixa mesmo após doses altas.¹ Recomenda-se, porém, a realização de ultrassom morfológico entre 18 e 20 semanas de gestação.

Ácidos bi e tricloroacéticos

Têm mínima absorção, o que os torna seguros durante a gravidez.¹

Antifúngicos

O uso destes agentes, de maneira geral, é seguro durante a gestação. Existem estudos epidemiológicos sobre a segurança de muitos desses fármacos, com grande número de gestantes expostas que não associam seu uso a uma incidên-

cia maior de defeitos congênitos de qualquer tipo.¹ Considera-se ainda que o tratamento adequado de candidíase vaginal reduz significativamente o número de partos prematuros em gestantes com essa infecção, reforçando a relação risco/benefício.

Deltametrina

Quando testada em ratos e camundongos, não aumenta a incidência de malformações congênitas. No entanto, em doses muito altas, eleva a incidência de mortes embrionárias precoces em ratos tratados. Em humanos, não existem evidências de aumento de malformações, sendo a deltametrina o medicamento de escolha para o tratamento de afecções cutâneas, como a escabiose, na gestação.¹

Podofilina

Apenas a intoxicação por altas doses está associada a relatos de teratogênese. O uso de outras técnicas pode ser considerado, durante a gestação, para o tratamento de verrugas, embora não se trate de um procedimento emergencial.¹

ANTISSÉPTICOS IODADOS

Esse grupo de substâncias, que inclui também os cremes vaginais contendo iodo, pode aumentar os níveis séricos deste elemento e alterar a função da tireoide, mas sem repercussão clínica. Em caso de uso prolongado, deve-se atentar aos sinais de intoxicação. Se possível, devem ser evitados na gestação, mas seu uso inadvertido não deve ser motivo de preocupação significativa.¹ No início da gestação é seguro, pois a tireoide fetal só absorve iodo após a décima semana de concepção. Na lactação também deve ser evitado.

PRODUTOS PARA O CABELO

Muitos estudos sugerem que substâncias químicas tóxicas podem ser absorvidas através do couro cabeludo em quantidades suficientes para aumentar o risco de efeitos na gestante e na sua prole. Mulheres que usam produtos para alisamento, os ditos relaxantes, por exemplo, geralmente realizam um tratamento a cada 4 a 8 semanas. Tais produtos apresentam cerca de 2 a 3,5% de hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, alguns apresentam hidróxido de cálcio e carbonato de guanidina juntamente com hidróxido de guanidina.¹⁰ Os produtos usados em técnicas de permanente contêm tioglicolato de sódio ou amônia. Assim como estes, a maioria dos componentes de fórmulas para o cabelo carece de estudo sobre o potencial teratogênico. Daqueles já testados, a grande maioria

parece não acarretar riscos.¹ Em contraste, muitas tinturas têm sido associadas a defeitos congênitos em camundongos.¹ No entanto, vale ressaltar que tais testes envolvem grandes exposições e não se sabe até que ponto predizem o uso em humanos.

Um estudo de caso-controle estudou 525 mulheres negras da Carolina do Norte, que fizeram uso de técnicas de alisamento ou ondas permanente, e investigou se houve maior probabilidade de parto pré-termo e baixo peso ao nascer em seus filhos.¹⁰ Não houve correlação entre os achados e os dados não foram estatisticamente significantes.

Alguns estudos mostraram que cabeleireiras apresentam um índice elevado de abortos espontâneos.¹¹ maior número de partos prematuros e malformações, que se correlacionam com a duração da exposição.¹² Pensava-se que mulheres que não usavam luvas durante seu trabalho pudessem apresentar maior absorção, o que poderia ocasionar uma cascata de eventos passíveis de culminar em aborto espontâneo. Entretanto, os dados não foram conclusivos e apontaram para uma falta de associação entre a exposição ocupacional a produtos para o cabelo e a ocorrência de aborto espontâneo.¹⁰

Outro estudo comparou tais profissionais com um grupo-controle e verificou que naquelas havia predomínio maior de filhos com malformações. No entanto, observou-se que essa prevalência diminuiu com o passar dos anos, provavelmente devido ao aperfeiçoamento das técnicas.¹³

Alisamento

Os alisantes de cabelo podem conter hidróxido de sódio ou potássio ou combinação de hidróxido de cálcio e carbonato de guanidina. Em relação ao uso tópico de tais agentes, não foram encontradas referências a desfechos gestacionais desfavoráveis em humanos. Entretanto, não existem estudos epidemiológicos que permitam garantir a segurança do uso durante a gestação.

O formol (formalina), que é uma solução de formaldeído em água, tem sido amplamente utilizado em técnicas de alisamento capilar. Estudos em animais detectaram diversas alterações. A inalação, em ratos, foi associada à diminuição do tempo gestacional e a um conteúdo menor de ácidos ascórbico e nucleicos no feto. No entanto, outros estudos não evidenciaram essas alterações, nem efeitos teratogênicos.¹

Aloe

Estudo em ratas que receberam aloe no início da gestação observou aumento na frequência de morte embrionária e de anomalias esqueléticas na prole. No entanto, outro estudo não corroborou tal observação.¹

Descolorantes

Geralmente compostas por peróxido de hidrogênio e persulfato de amônia, costumam envolver doses muito pequenas na exposição.

Permanente

Os produtos para permanente incluem, geralmente, uma solução alcalina com tio-glicolato e um fixador/neutralizador, que geralmente é uma solução de peróxido de hidrogênio. Não existem evidências de teratogenicidade, embora em um caso isolado, a síndrome do Goodpasture tenha sido associada à exposição a tais produtos.³

Tinturas

As tinturas para cabelo são fonte de constante preocupação para gestantes, pois são compostas por inúmeras substâncias e não recomendadas pelos fabricantes. Aparentemente, a sua absorção sistêmica é muito pequena, não demonstrando teratogenicidade.¹⁴ Não existem, ainda, relatos de caso associando o uso de tinturas de cabelo a malformações congênitas. Considera-se que efeitos tóxicos só ocorreriam em caso de intoxicação materna sistêmica, em caso de absorção digestiva ou exposição industrial.

Alguns produtos para coloração contêm acetato de chumbo, mas quando o uso é adequado, a exposição é extremamente pequena. De qualquer forma, já se mostrou que a utilização de acetato de chumbo não prejudica o feto, nem o desenvolvimento pós-natal.¹⁵

OUTRAS SUBSTÂNCIAS DE USO TÓPICO CORRENTE

Acetato de n-butila

Usado como solvente em laquês e vernizes, é encontrado em esmaltes de unha. Experimentos em animais não mostraram teratogenicidade, mas faltam estudos sobre os efeitos em gestantes expostas. No entanto, com o uso eventual apenas, a exposição é tão pequena que não deve acarretar riscos.¹

Ácido alfalipoico

É uma vitamina antioxidante. Em culturas de embriões de galinhas e anfíbios, inibiu o crescimento da placa neural em concentrações de 20 µg/mL ou mais. Nada se sabe sobre os efeitos reprodutivos do mesmo em humanos.¹

Amônia

Embora a exposição à amônia durante a gestação humana não tenha sido muito estudada, é improvável que resulte em dano ao concepto. Isso ocorre porque, estando a função hepática normal e existindo suprimento dietético adequado de arginina, a capacidade fisiológica de excreção de compostos nitrogenados é muito grande.¹ É possível, entretanto, que exposições à amônia em níveis suficientes para causar

intoxicação materna possam causar efeitos adversos na gestação, os quais ainda não foram identificados.

Azul de metileno

É um corante, não sendo considerado teratogênico em ratos. O uso tópico não parece oferecer risco, mas a toxicidade sistêmica tem sido associada a aumento na taxa de atresia de íleo e jejuno no neonato, compreensível devido ao efeito vasoconstritor da tintura, anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia e fotossensibilização. Um estudo retrospectivo associou altas concentrações de azul de metileno em gestações gemelares com morte fetal.¹

Benzoato de benzila

Estudos em animais não evidenciaram efeitos teratogênicos com doses 150 vezes maiores que as utilizadas em humanos. Apesar de não haver nenhum estudo epidemiológico em humanos, não parece haver indicação de que a exposição a esse agente aumente a taxa de malformações congênitas em crianças expostas intraútero.¹

Calêndula

Erva aromática, cujas pétalas são usadas para o tratamento de queimaduras, cortes, machucados e irritações de garganta, além de usos antineoplásicos e imunoestimulantes. Não existem evidências de danos reprodutivos ou durante a lactação.¹

Cânfora

Usada topicamente como antiprurítico, torna-se um veneno potencialmente fatal quando utilizado via oral em quantidade suficiente. Quando administrada em altas doses para ratas e coelhas prenhes, a cânfora não aumenta a incidência de anormalidades congênitas, o mesmo ocorrendo em mulheres, nas doses usuais.¹

Ftalatos (DBP)

Encontrados em muitos produtos de beleza, como perfumes, cremes, esmaltes de unhas e produtos para o cabelo. Os dados disponíveis sugerem uma baixa absorção pela pele, no entanto, se absorvido, a transmissão via placentária é provável. ONG americanas têm liderado boicotes a produtos que contenham *dibutyl phthalate* (DBP) desde que um estudo do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americano mostrou que mulheres em idade reprodutiva apresentavam as maiores concentrações de metabólitos dessa substância. DBP não foi associado a defeitos congênitos em humanos, mas estudos em ratos o mostram como antiandrogênico e capaz de produzir hepato e esplenomegalia, lesões hepáticas e defeitos de tubo neural e fenda palatina.¹⁶

Hidroquinona

A hidroquinona é um agente despigmentante aplicado topicamente. A hidroquinona pode inibir a síntese do RNA e tem mostrado causar alterações do DNA reagindo com a guanina e, possivelmente, adenosina, sendo todas essas alterações constatadas *in vitro*.¹ Apesar dessas propriedades, o potencial teratogênico da hidroquinona parece baixo. Os estudos de desenvolvimento de toxicidade disponíveis em ratos não indicaram que a hidroquinona seja tóxica para ratos ou para seus embriões. Parâmetros de reprodutividade e fertilidade em ratos não foram diminuídos pela hidroquinona, em um estudo envolvendo duas gerações de ratos. Não foram localizados estudos de possíveis efeitos reprodutivos desse agente em humanos.

Lactato de amônia

É um sal de amônia derivado do ácido láctico. O lactato cruza a placenta humana, tanto por difusão como pelo transporte ativo, e está normalmente presente no feto e no líquido amniótico. Em estudos em animais, com camundongos, a administração via oral de altas doses de lactato não causou malformações congênicas, sendo observado um atraso na toxicidade fetal provavelmente secundária à intoxicação materna¹.

Lanolina

Produto de glândula sebácea de ovelhas utilizado em muitas pomadas e cosméticos. Não foram encontradas referências à teratogenicidade.

Óxido de zinco

Não foram encontradas referências à teratogenicidade.

Resorcinol (m-di-hidroxibenzeno)

Trata-se de um álcool aromático usado no tratamento de condições dermatológicas, como acne, seborreia, eczema e psoríase. Também é encontrado em tinturas para cabelo e cosméticos. Em ratos, a aplicação tópica não resultou em danos a prole. Em outros estudos, a fertilidade, a gestação e a lactação não foram afetadas.¹

Até o presente momento, não há relação entre o uso tópico de cosméticos ou medicações e a ocorrência de malformações congênicas, mesmo quando estas substâncias se mostram comprovadamente teratogênicas se administradas por via sistêmica. A segurança é determinada principalmente pela baixa absorção que o uso tópico acarreta. Porém, se usadas por um tempo prolongado, em áreas muito extensas da superfície corporal e em pele não íntegra, pode ocorrer aumento de absorção e o maior risco de complicações. Deve-se, via de regra, utilizar a menor dose eficaz da medicação pelo menor tempo possível, assim como para qualquer medicamento, por qualquer via, para qualquer pessoa, gestante ou não.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hale TW. Medications and Mother's Milk. 11th ed. Pharmasoft Publishing, 2004.
2. Grosman R. The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *Am J Clin Dermatol*, 2005, 6:39-47.
3. Van Scott EJ, Yu RJ. Alpha hydroxy acids: procedures for use in clinical practice. *Cutis*, 1989, 43:222-8.
4. Carney E, Liberacki A, Bartels M, Breslin W. Identification of proximate toxicant for ethylene glycol developmental toxicity using rat whole embryo culture. *Teratology*, 1996, 53:38-46.
5. Munley SM, Hurtt ME. Developmental toxicity study of glycolic acid in rats. *Teratology*, 1996, 53:117.
6. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs. Review of Clinical Properties, Systemic Exposure, and Safety. *Am J Clin Dermatol*, 2003, 4:473-492.
7. Krautheim A, Gollnick H. Transdermal penetration of topical drugs used in the treatment of acne. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42:1287-1304.
8. Autret E, Berjot M, Jonville-Bera AP et al. Anophthalmia and agenesis of optic chiasma associated with adapalene gel in early pregnancy. *Lancet* 1997; 350:339.
9. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ et al. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 37:85-92.
10. Blackmore-Prince C, Harlow SD, Gargiullo P, Lee, MA, Savitz DA. Chemical Hair Treatments and Adverse Pregnancy Outcome among Black Women in Central North Carolina. *American Journal of Epidemiology*, 1999, 149:712-16.
11. John EM, Savitz DA, Shy CM. Spontaneous abortion among cosmetologists. *Epidemiology*, 1994, 5:147-55.
12. Rylander L, Axmon A, Toren K, Albin M. Reproductive outcome among female hairdressers. *Occup Environ Med*, 2002, 59:517-22.
13. Kersemaekers W M, Roeleveld N, Zielhuis G. A. Reproductive Disorders among Hairdressers. *Epidemiology*, 1997, 8:396.
14. Schwartzman L, Spritzer DT, Friedrich C, Nunes GG, Pinto LA, Sanseverino MTV, Schuler-Faccini L. Exposição gestacional à tintura para cabelo e similares: análise e resultados. *Genetics and Molecular Biology*, 1998, 21(3):65.
15. Cohen AJ, Roe, FJC. Review of lead toxicology relevant to the safety assessment of lead acetate as a hair colouring. *Fd Chem Toxic*, 1991, 29:485-507.
16. Washam C. Phthalates – Baby ills from beauty aids? *Environmental Health Perspectives*. 2001, 109(5): A202.

IMUNIZAÇÕES NA GESTAÇÃO

REGINA MARIA BOAZ

INTRODUÇÃO

A imunização é uma estratégia eficaz de prevenção para várias doenças infecciosas. No entanto, as imunizações durante a gestação devem ser cuidadosamente consideradas, pois afetam tanto a gestante como o feto. A gestante beneficia-se da imunização, quando a doença para a qual está sendo imunizada é muito grave e acarreta sérios riscos para ela e para o feto, e a vacina dificilmente prejudicará a ambos.¹

Os anticorpos induzidos por imunoglobulina G (IgG) atravessam a placenta em quantidades progressivamente maiores ao longo da gestação e podem oferecer uma breve proteção pós-natal para o recém-nascido, em um período no qual ele é protegido contra infecções principalmente pelos anticorpos maternos.² Teoriza-se que essa “proteção materna” possa interferir na resposta autoimune do neonato. Essa teoria, entretanto, não foi comprovada.³

Alguns efeitos tóxicos das vacinas, nas gestantes, podem incluir febre e alterações cardiovasculares ou neurológicas. Isso pode afetar o feto, ao modificar o fluxo sanguíneo bem como a provisão de oxigênio e nutrientes para a unidade uteroplacentária.²

As vacinas com vírus vivos devem ser evitadas na gestação pela possibilidade de induzirem viremia materna, possibilitando o cruzamento da barreira placentária por vírus e consequente infecção do feto. Também se recomenda evitar imunizações no primeiro trimestre da gravidez. A escolha de agente imunizante (ativo ou passivo) depende do patógeno. A imunização passiva confere proteção imediata e geralmente traz menos efeitos adversos para a mãe e para o feto, no entanto, essa forma de imunização ainda não está disponível para várias doenças. Na imunização ativa, os agentes mortos ou atenuados são

menos imunogênicos do que as vacinas com agentes vivos, mas eles oferecem menores riscos de infecções transplacentárias e geralmente causam menos efeitos adversos no momento da aplicação.²

As gestantes não devem ser imunizadas com vacinas contendo agentes vivos e também devem evitar serem vacinadas no primeiro trimestre.

VACINAS RECOMENDADAS NA GESTAÇÃO

Tétano

A erradicação do tétano neonatal é um objetivo do Fundo das Nações Unidas para a Infância – UNICEF cujas principais estratégias são a promoção de partos em boas condições de higiene e a imunização de gestantes.⁴ A imunização contra essa doença faz parte do programa pré-natal da gestante brasileira.

A vacina para o tétano encontra-se disponível nas seguintes preparações: DTP (vacina contra difteria, tétano e coqueluche), DTPa (semelhante à DTP, porém causando menos efeitos adversos devido à porção pertussis celular), a DT (ou dupla tipo adulta) e TT (toxóide tetânico). Todas essas apresentações têm seus componentes na forma inativada, sendo as preparações usadas nas gestantes as vacinas DT e TT (as demais são de uso pediátrico).

Na gestação devem ser administradas pelo menos 2 doses de vacina antitetânica, com intervalo de 2 meses (28 dias no mínimo), sendo a segunda dose administrada no mínimo 20 dias antes do parto. O esquema de vacinação é considerado completo, quando a gestante tiver recebido 3 doses, com intervalo de 8 semanas entre cada aplicação. A conduta da vacinação contra tétano é mostrada no Quadro 1.

Quadro 1 – Conduas da vacinação contra tétano durante a gestação.

Situação vacinal da gestante	Conduta
Não vacinada ou desconhece passado vacinal	Aplicar 3 doses da vacina, com intervalo de 8 semanas entre cada aplicação, a partir do quinto mês de gestação
Vacinação incompleta	Completar o total de 3 doses
Vacinada com esquema completo. Última dose há mais de 5 anos	Aplicar 1 dose de reforço
Vacinada com esquema completo. Última dose há menos de 5 anos	Gestante imunizada

Não existem evidências de que a administração dos toxoides tetânicos e diftéricos durante a gestação seja teratogênica.⁵ Um pequeno ensaio clínico randomizado, comparando vacinas com vírus *influenza* inativado ao toxoide tetânico, em gestantes, encontrou mínimos efeitos adversos para ambas. A maior queixa das gestantes em relação às vacinas foi a de dor no local da injeção.⁶

As gestantes expostas ao tétano deverão receber a imunoglobulina hiperimune e também a vacina, quando não imunizadas.⁷

Influenza

De acordo com o calendário de imunização adulta de 2005, nos Estados Unidos, todas as gestantes devem receber a vacina da gripe com vírus inativados, independentemente da preexistência de condições médicas que aumentem os riscos das complicações da *influenza*.⁸ A imunização pode ocorrer em qualquer trimestre da gestação.⁹ A base dessa recomendação é o alto risco de uma exposição à *influenza* para gestantes e fetos, e também os benefícios dessa vacina para ambos. Estudos demonstraram maior nível de anticorpos contra *influenza* em neonatos, cujas mães foram imunizadas durante a gestação, levando a atraso no início da infecção e à diminuição da gravidade da doença nesses neonatos.⁹

A imunização materna com essa vacina era rotineira nos EUA durante as décadas de 1950 e 1960. Nessa época, mais de 50 mil gestantes imunizadas (assim como a sua prole) foram acompanhadas durante 7 anos. O resultado desse estudo não revelou aumento significativo de reações adversas relacionadas à imunização nas mães ou em seus filhos.⁶ Também não foram identificados efeitos adversos para o feto em um estudo em que mais de 2.000 gestantes receberam essa vacina.⁹ As gestantes são também consideradas como grupo prioritário para vacinação contra a influenza H1N1.

**As gestantes devem ser vacinadas contra tétano e contra influenza.
Essas duas vacinas são consideradas seguras e protegem a gestante e o feto
das consequências de duas graves doenças.**

PROFILAXIA APÓS EXPOSIÇÃO

Para esse grupo de vacinas, a imunização não é rotineiramente recomendada durante a gestação, mas ela pode ser feita quando a gestante sofre significativa exposição a uma doença com grande risco de morbimortalidade para ela própria e para o feto.

Se a exposição a uma infecção transmissível for significativa, e o período de incubação para a doença for maior que o necessário para a indução de uma resposta imune

efetiva, deve-se verificar qual o estado imune da gestante. Se a gestante já for imune, a nova imunização normalmente não se faz necessária. Apenas as gestantes não imunes devem ser vacinadas.²

Nessa categoria podemos incluir as vacinas: antirrábica, hepatite B, febre amarela, rubéola e *Haemophilus influenzae* tipo B.

Antirrábica

A raiva é uma infecção viral transmitida pela saliva de mamíferos infectados. O vírus penetra no sistema nervoso central do hospedeiro, causando encefalite muitas vezes fatal.

As gestantes expostas a esse vírus devem ser imunizadas, pois as consequências do não tratamento são potencialmente fatais e também porque não há evidências de anormalidades fetais associadas ao uso dessa vacina.¹¹

Existem dois tipos de vacinas antirrábicas. Uma delas é a vacina com vírus inativados que induz uma resposta imune ativa, que demora de 7 a 10 dias para se desenvolver. A outra é uma vacina com imunoglobulinas que promove uma imunidade rápida e passiva que persiste apenas por um curto período. A vacinação pós-exposição deve incluir a administração do anticorpo passivo e também da vacina ativa, com exceção das pessoas previamente imunizadas com esquema vacinal completo, as quais devem receber apenas a vacina com vírus inativado.¹¹

Hepatite B

As crianças infectadas com hepatite B no período perinatal têm um risco maior (90%) de desenvolver infecção crônica.¹⁰ Como a vacina para hepatite B não é constituída por vírus vivos, a gestação não constitui uma contraindicação para a sua administração. Na verdade, a gestação pode ser um momento ideal para a imunização.

Atualmente, recomenda-se que todas as gestantes se submetam a um teste de rastreamento para o antígeno de superfície da hepatite B, devido ao alto risco de transmissão dessa doença. Se o resultado desse teste de rastreamento for negativo e a gestante se enquadrar em algum grupo de risco para hepatite B, ela deverá ser imunizada.²

As mulheres com maior risco de contraírem hepatite B são aquelas que trabalham em unidades de saúde ou de segurança pública, fazem hemodiálise ou as que geralmente são expostas a sangue em unidades médicas ou dentárias, ou ainda aquelas que têm contato doméstico com portadores de hepatite B. Também são grupos de risco: as usuárias de drogas intravenosas, mulheres com múltiplos parceiros sexuais, as que tiveram episódio agudo de qualquer doença sexualmente transmissível, as que se submetem a

múltiplas transfusões sanguíneas e também mulheres que permanecerão por mais de 6 meses em países com altas taxas de prevalência de hepatite B.⁸ A imunização dessas mulheres protege-as e aos seus futuros filhos contra várias complicações agudas e crônicas da hepatite B.

A exposição real de uma gestante ao vírus da hepatite B, durante a gravidez, requer a administração imediata da imunoglobulina hiperimune, assim como o início do esquema de vacinação para hepatite B. Situações de exposição real envolvem profissionais de saúde que sofrem acidente com objeto perfurante contaminado com sangue de paciente HBsAg positivo ou então qualquer gestante que teve relação sexual com parceiro HBsAg positivo.⁷

Gestantes em risco para infecção por hepatite B e não imunizadas previamente devem ser vacinadas.

Haemophilus influenzae tipo B

A vacina é constituída por polissacarídeos contra *Haemophilus influenzae* tipo B, causa comum de meningite. Essa vacina, atualmente, não é recomendada rotineiramente às gestantes devido ao marcante decréscimo das doenças por *Haemophilus influenzae* tipo B, consequência da imunização infantil para o mesmo germe.¹²

A imunização das gestantes não é considerada prejudicial e possibilita a transferência de anticorpos para os neonatos por um período mínimo de 2 meses. A época da gestação, assim como o total de anticorpos IgG contra *Haemophilus influenzae* tipo B, presentes na gestante na qual a vacina é administrada, mostraram ser importantes na determinação do nível final de anticorpos maternos que atravessaram a placenta.¹²

IMUNIZAÇÃO PREVENTIVA

Ocasionalmente, a imunização de uma gestante pode ser indicada antes da exposição a determinados patógenos. Certas condições, como doença cardíaca, doença renal crônica, anemia crônica severa ou insuficiência esplênica, tornam as gestantes com essas comorbidades mais propensas a infecções por *influenza* e pneumococo.²

Pneumococo

A gestação não aumenta o risco das complicações causadas pela infecção pneumocócica. No entanto, a consulta pré-natal oferece ao médico a oportunidade de identificar

as gestantes às quais é recomendada a imunização.¹⁰ As doenças de mulheres em idade reprodutiva, que constituem indicações para essa vacina, são: doença cardiovascular crônica, doença pulmonar crônica, doenças hepáticas, síndrome nefrótica ou insuficiência renal crônica, *diabetes mellitus*, asplenia e uso crônico de corticosteroides.

A vacina é constituída por polissacarídeos contra *Streptococcus pneumoniae* e, portanto, apresenta pouco risco.²

A segurança dessa vacina durante o primeiro trimestre de gestação não foi avaliada, embora nenhum efeito adverso tenha sido relatado em recém-nascidos de mães imunizadas na gestação.¹³ Logo, a imunização deve ser feita quando há indicações, mas somente após o final do primeiro trimestre.^{2,10}

IMUNIZAÇÃO INADVERTIDA

A administração de agentes imunizantes a uma mulher que se encontra grávida sem o saber é uma circunstância muito comum. A administração inadvertida de vacinas com vírus vivos apresenta algum risco para o feto. Sarampo, caxumba, rubéola, varíola, varicela, antipoliomielite e BCG são as vacinas que podem ser incluídas nessa classificação.²

MMR (sarampo, caxumba e rubéola)

A vacina tríplice viral (MMR) e os seus componentes (vírus atenuados de sarampo, caxumba e rubéola) não devem ser administrados a gestantes. Como não se pode garantir a segurança dessas vacinas devido à sua composição com vírus vivos, aconselha-se que as mulheres evitem engravidar nos 28 dias seguintes à imunização com a tríplice viral ou qualquer um de seus componentes.¹⁴ Ao contrário da vacina contra o sarampo, a sua imunoglobulina pode ser prescrita para gestantes desprotegidas expostas a indivíduos doentes, com o intuito de amenizar a doença, que pode ter evolução mais agressiva no período, com maior número de abortamentos e de malformações congênicas.⁷

Apesar do risco teórico de administração da tríplice viral na gestação, nenhum caso de anormalidades atribuíveis a infecções por componentes dessa vacina (sarampo, caxumba e rubéola) foi observado em neonatos de mulheres imunizadas durante a gestação.¹⁵

A amamentação não é uma contraindicação à vacinação. Embora uma lactante possa excretar o vírus da rubéola no seu leite e transmiti-lo ao seu filho, a infecção permanecerá assintomática. As pessoas que são imunizadas para sarampo, caxumba e rubéola não transmitem essas doenças. Portanto, essa vacina pode ser administrada a pessoas suscetíveis a essas doenças e que têm contato com gestantes, com o intuito de protegê-las.¹⁵

O vírus da rubéola tem um significativo potencial teratogênico, as complicações fetais, advindas da infecção materna, incluem restrição de crescimento, assim como outras anormalidades envolvendo vários sistemas. A erradicação da síndrome da rubéola congênita requer a imunização de todas as mulheres em idade fértil, o que pode levar à vacinação de uma mulher que esteja grávida, sem o saber.¹⁰

Na Inglaterra e País de Gales, um acompanhamento de mais de 100 neonatos de gestantes imunizadas para rubéola não detectou nenhuma criança com síndrome da rubéola congênita. No entanto, dos 25 neonatos do estudo, cujas mães foram imunizadas após 1 semana da concepção, 4 possuíam IgM contra rubéola ao nascimento.¹⁶ Embora o vírus tenha sido encontrado em fetos abortados, raramente isso ocorre em neonatos de gestantes que, inadvertidamente, receberam a vacina contra rubéola na gestação. Dados de outro estudo que acompanhou 226 mulheres, nos EUA, e 92, no Reino Unido, também não encontrou provas de que a imunização da gestante induza à síndrome de rubéola congênita.²

Um estudo realizado em nosso meio, com gestantes vacinadas inadvertidamente, também não observou associação com aumento no risco de nenhum efeito adverso, mesmo nos bebês com evidências sorológicas de infecção fetal.¹⁷

Embora seja tranquilizador que nenhuma criança tenha nascido com sintomas atribuíveis à infecção congênita por rubéola, não se recomenda a vacinação eletiva durante a gestação.

Varíola

A vacina contra varíola é constituída por vírus vivos. A imunização antes da concepção ou durante a gestação pode resultar, em raras ocasiões, em infecção fetal pelo próprio vírus da vacina. Entre bilhões de pessoas vacinadas, antes da erradicação da varíola em 1980, essa vacina foi intencionalmente administrada a gestantes, a fim de protegê-las contra infecções letais de varíola. No entanto, apenas aproximadamente 50 casos de infecção fetal foram documentados. Essa vacina com vírus vivo tem um amplo e raro espectro de graves efeitos colaterais, como eczema, progressiva infecção fetal, encefalite e miopericardite, quando comparada com outras vacinas.

Apesar disso, pouco se sabe sobre o risco da imunização contra varíola na gestação. Menos ainda se conhece sobre a história natural da infecção intrauterina e infecção fetal. A infecção fetal é uma rara e séria complicação da imunização durante a gestação, que se manifesta por lesões de pele e disseminação pelos órgãos, geralmente resultando em morte fetal ou neonatal. Gestações que sofreram infecção fetal foram documentadas em mulheres vacinadas em qualquer trimestre de gestação, entre mulheres vacinadas pela primeira vez ou revacinadas, assim como

em mulheres não imunizadas, que tiveram contatos com pessoas vacinadas. O exato mecanismo de infecção fetal é desconhecido, mas presume-se que ocorra por migração transplacentária do vírus, aproximadamente entre 7 e 10 dias após a imunização.

Atualmente o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, assim como o Departamento de Defesa dos EUA estabeleceram um programa de imunização preventiva contra varíola, uma vez que essas instituições consideram que o risco de um ataque biológico terrorista justifica o programa. Considerando os riscos dos efeitos adversos dessa vacina, esse programa de imunização ficou restrito a pessoas de equipes médicas e militar. Desde dezembro de 2002 mais de 650 mil pessoas foram imunizadas, incluindo 100 mil mulheres. Apesar das precauções tomadas, a fim de evitar gestações, aproximadamente 200 gestações foram identificadas após a imunização. O CDC possui uma coorte em andamento para acompanhamento dessas gestações.

Alguns pesquisadores propuseram tratamento profilático com imunoglobulinas para gestantes expostas à varíola, a fim de prevenir a infecção fetal. Uma imunoglobulina (*Vaccinia immune globulin* – VIG) foi inicialmente desenvolvida, em 1950, a partir do plasma obtido de doadores recentemente vacinados, contendo uma grande quantidade de anticorpos neutralizantes contra o vírus da vacina. Embora a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) tenha aprovado o uso de VIG no tratamento de efeitos adversos graves relacionados a imunizações, esse tratamento não foi aprovado para a prevenção de infecção fetal.¹⁸

Varicela

É uma vacina com vírus vivos atenuados. A vacinação provavelmente oferece menos riscos ao feto do que a infecção materna devido à menor virulência do vírus atenuado da vacina, comparado à variante selvagem do mesmo. Os efeitos da imunização materna sobre o feto não são conhecidos, embora nenhum caso de infecção fetal ou anormalidades atribuíveis à infecção tenha sido observado nos recém-nascidos de mulheres imunizadas na gestação.¹⁹ Um estudo que acompanhou 362 gestações de mulheres inadvertidamente vacinadas não reportou a ocorrência da síndrome da varicela congênita ou outros defeitos congênitos relacionados à imunização.²⁰

Essa vacina é contraindicada na gestação e recomenda-se às mulheres que evitem engravidar até 3 meses após imunização.²⁰ As pessoas que são imunizadas não transmitem a doença, permitindo que a vacina seja administrada a pessoas suscetíveis e que tem contato com gestantes, a fim de protegê-las.¹⁹

Está indicado o uso de imunoglobulina específica nas gestantes suscetíveis para atenuar a doença materna nos primeiros dias pós-exposição a infectados, mas não para prevenir a doença no feto. Indica-se formalmente a imunoglobulina específica para recém-nascidos de mães que apresentem quadro de varicela até 5 dias antes e 3 dias após o parto, para minimizar a infecção no período neonatal.⁷

Antipoliomielite

Essa vacina encontra-se disponível por via parenteral, composta por vírus mortos (Salk), ou por via oral (Sabin), composta por vírus vivos.

Embora nenhum efeito adverso tenha sido relatado após o uso dessa vacina nas suas duas formas, ela está contraindicada para gestantes pelos riscos teóricos de seu uso. O CDC, no entanto, orienta o uso da sua forma inativada com vírus mortos para gestantes em risco de infecção por pólio. Gestantes em risco são aquelas que viajam para áreas onde a doença é endêmica ou aquelas que estão expostas a riscos ocupacionais.²¹

BCG

A BCG (bacilo de Calmette-Guérin) é uma vacina de cepas vivas atenuadas de *Mycobacterium bovis*. Milhares de mulheres foram imunizadas com essa vacina em vários países e nenhum efeito adverso fetal foi relatado. No entanto, não existem estudos abrangentes sobre o assunto. Por ser uma vacina de cepas vivas, contraindica-se o seu uso durante a gestação.²¹

IMUNIZAÇÃO DE GESTANTES PARA VIAGENS

Várias doenças infecciosas são endêmicas em muitos países, o que aumenta a possibilidade de contato da gestante, nessa situação, com essas doenças. Se a gestante ainda não tiver recebido as necessárias imunizações durante a gestação, as viagens a esses países devem ser adiadas até o término da gestação, se possível. Se esse não for o caso, as imunizações necessárias devem ser consideradas individualmente.

Caso pólio, febre amarela, tétano ou doença meningocócica sejam endêmicas no país de destino e a gestante não seja imunizada contra essas doenças, ela deve ser vacinada, pois as consequências da infecção por essas doenças é muito maior do que o risco relacionado à vacinação. Outras vacinas, incluindo as vacinas contra cólera e tifo, oferecem limitada eficácia.²

Febre amarela

A vacina contra febre amarela é uma vacina de vírus vivos atenuados. A segurança dessa vacina na gestação ainda não foi estabelecida e só deve ser administrada quando não pode ser evitada uma viagem a uma área endêmica para febre amarela e também quando o risco de contaminação for considerável para as gestantes. A febre amarela ocorre endemicamente apenas na África e América do Sul.

Um estudo, que avaliou 81 neonatos de mulheres vacinadas contra febre amarela durante a gestação, constatou que a contaminação do feto pelo vírus da vacina ocorre em baixos níveis (ocorreu em 1 dos 81 casos observados) e isso não foi associado a anomalias congênitas.²² A administração da vacina contra febre amarela a gestantes não está associada a maior incidência de efeitos teratogênicos e abortos.² Entretanto em um estudo recente de caso-controle de mulheres imunizadas no início da gestação, o risco relativo para abortos foi maior nessas mulheres, embora esse resultado não tenha sido estatisticamente significativo.²²

Informações obtidas de pequenos ensaios clínicos africanos e europeus indicam que o risco da imunização para as gestantes, que não podem evitar a exposição ao mosquito em áreas endêmicas, é em grande parte superado pelo risco de infecção da febre amarela.²²

A excreção do vírus da vacina no leite humano é desconhecida. No entanto, recomenda-se que lactantes não sejam vacinadas rotineiramente, a menos que viajem para áreas endêmicas.²²

Portanto, gestantes que viajarão para áreas onde a febre amarela é endêmica devem ser vacinadas e seus filhos devem ser monitorizados para evidências de infecção congênita e outros efeitos adversos, embora essa vacina pareça ser segura.

Meningocócica

Há vacinas monovalentes contra grupos A, B e C assim com a meningocócica quadrivalente sorogrupos-específica contra *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, Y e W135. Todas são polissacarídeos capsulares bacterianos purificados.

Essa vacina é indicada para pessoas que viajam para locais onde a doença é endêmica e também aquelas com indicações médicas, tais como asplenia.⁶ A sua indicação deve ser considerada para mulheres com maior risco para essa infecção.¹⁸

Estudos sobre a imunização durante a gestação não documentaram efeitos adversos para a gestante e para o feto.²³

Hepatite A

É uma vacina constituída por vírus inativados, portanto, o risco potencial dessa vacina para o feto é considerado baixo. No entanto, a segurança dessa vacina durante a gestação não está comprovada.²¹

A imunização de gestantes para hepatite A deve ser considerada para gestantes em risco para essa infecção, tais como aquelas que viajam a áreas onde a hepatite A é endêmica. Recomenda-se a administração de imunoglobulinas a gestantes expostas à hepatite A, pois esse agente é considerado seguro e eficaz na prevenção de 85% dos casos de infecção aguda.²¹

As gestantes podem ser imunizadas contra febre amarela, hepatite A e meningococo quando o risco de contaminação em áreas endêmicas para essas doenças for suficientemente alto para justificar o seu uso.

Cólera

Cólera é causada pela bactéria *Vibrio cholera* e é uma doença endêmica na África, Ásia e América Latina. As vacinas disponíveis contra cólera podem ser por via parenteral ou por via oral, que possui uma versão com bactérias mortas e outra com bactérias vivas atenuadas. As vacinas orais são mais eficazes e melhor toleradas do que as vacinas parenterais. O uso da vacina oral com organismos mortos pode ser considerada em populações em risco imediato para a cólera.²¹ No entanto, um dos frequentes efeitos colaterais dessa vacina é a febre elevada, que no primeiro trimestre pode ser teratogênica.⁷ A vacina parenteral não é mais recomendada pela Organização Mundial da Saúde. Oficialmente, a vacinação contra cólera não é requerida para a entrada em nenhum país.²¹

Tifoide

A vacina oral com bactérias vivas atenuadas e a vacina parenteral com polissacarídeos encontram-se disponíveis contra o tifo. Ambas requerem que a imunização esteja completa 2 semanas antes da exposição. O uso da vacina oral não é recomendado durante a gestação devido ao seu potencial de risco para infecção fetal. Essa contra-indicação não se repete para a vacina tifoide parenteral. No entanto, a segurança e a eficácia dessa vacina também não foram demonstradas.²¹

Nos Quadros 2 e 3 estão as vacinas e suas indicação durante a gestação, bem como as imunoglobulinas úteis na gestação, respectivamente.

Quadro 2 – Resumo das recomendações para a vacinação de gestantes.

Vacinas recomendadas na gestação	Recomendadas a pessoas em risco (devido a condições médicas, ocupacionais ou geográficas)	Vacinas contraindicadas
Tétano	Pneumocócica	MMR
<i>Influenza</i>	Hepatite A	Varíola
	Hepatite B	Varicela
	Anti-Rábica	Antipoliomielite
	Meningocócica	BCG
	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	
	Febre amarela	

Quadro 3 – Imunoglobulinas úteis na gestação.

Específicas (hiperimunes)	Inespecíficas (comuns)
Hepatite B	Hepatite A
Raiva	Sarampo
Tétano	
Varicela	

Adaptado de Amaral E, Pinto JL, Papaiordanou SP, 1999.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gruber MF. Maternal immunization: US FDA regulatory considerations. *Vaccine*, 2003, 21:3487-3491.
2. Faix RG. Immunization during Pregnancy (Recommending Medications during Pregnancy: An Evidenced-Based Approach). *Clin Obstet Gynecol*, 2002, 45 (1):42- 58.
3. Glezen WP. Effect of maternal antibodies on the infant immune response. *Vaccine*, 2003, 21:3389-3392.
4. Vandelaer J, Birmingham M, Gasse F et al. Tetanus in developing countries: an update on the Maternal and Neonatal Tetanus Elimination Initiative. *Vaccine*, 2003, 21:3442–3445.
5. U.S. Department Of Health And Human Services. 1991. Diphtheria, Tetanus, and Pertussis: Recommendations for Vaccine Use and Other Preventive Measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR*, volume 40 (RR10):1-28.
6. Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. *Vaccine*, 2003, 21:3460.
7. Amaral E, Pinto JL, Papaiordanou SP. Vacinas e imunoglobulinas na gestação. *Revista Brasileira de Medicina*, 1999, 56, no. 4.
8. CDC'S Advisory Committee On Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule – United States, October 2004-September 2005. *MMWR Quick Guide*. 2004. Vol. 53/No. 45.
9. Advisory Committee On Immunization Practices. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (2004) *MMWR*, 2004 53 (RR-6):1-40.
10. Gonik B, Fasano N, Foster S. The obstetrician-gynecologist's role in adult immunization. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187: 984-988.
11. Advisory Committee On Immunization Practices. Human Rabies Prevention - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR*, 1999, 48(RR-1): -21.
12. Englund JA, Glezen WP. Maternal immunization with Haemophilus influenzae type b vaccines in different populations. *Vaccine*, 2003, 21: 3455-3459.
13. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1997, 46 (RR-08):1-24.
14. Advisory Committee on Immunization Practices. 2001. Notice to Readers: Revised ACIP Recommendation for Avoiding Pregnancy After Receiving a Rubella-containing Vaccine. *MMWR*, 50 (49):1117.
15. Advisory Committee on Immunization Practices. Measles, Mumps, and Rubella – Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1998, 47(RR-8): 1-57.

16. Tookey P. Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *British Medical Journal*, 2001, 322:1489.
17. Minussi L, Mohrdieck R, Bercini M et al. Prospective evaluation of pregnant women vaccinated against rubella in southern Brazil. *Reprod Toxicol*, 2008, 25(1):120-3.
18. Napolitano PG, Ryan MAK. Pregnancy discovered after smallpox vaccination. Is vaccinia immune globulin appropriate? *Am J Obst Gynecol*, 2004, 191:1863-867.
19. Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR*, 2002, 51(RR-02):1-36.
20. Shields KE, Galil K, Seward J, et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry. *Obstet Gynecol* 2001; 98:14- 19.
21. Sur DK, Wallis DH, O'Connell T. Vaccinations in Pregnancy. *American Academy of Family Physicians*, 2003, 68:299-309.
22. Advisory Committee on Immunization Practices. Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2002, 51, No. RR-17.
23. Advisory Committee On Immunization Practices. Prevention and Control of Meningococcal Disease. *MMWR*, 2000, 49 (RR-07):1-10.

HIV E ANTIRRETROVIRAIS

JULIANO PERUZZO
KELLI WAGNER GOMES

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) foi reconhecida pela primeira vez no ano de 1981, inicialmente entre homossexuais masculinos, mas logo após foi identificada em usuários de drogas injetáveis, em receptores de transfusões de sangue e em hemofílicos, deixando claro que o agente etiológico mais provável era um micróbico transmissível por contato sexual (homossexual e heterossexual) e pelo sangue ou hemo-derivados. Hoje se sabe que o responsável pela infecção é o HIV (vírus da imunodeficiência humana), pertencente à família dos retrovírus humanos.^{1,2}

A infecção pelo HIV pode se manifestar, inicialmente, após um período variável de incubação de 3 a 6 semanas, como uma síndrome clínica aguda, isto é, semelhante a um quadro de infecção por mononucleose, que inclui desde sintomas gerais inespecíficos, como febre, linfadenopatia, artralgias e faringite, como sintomas neurológicos (meningite, encefalite, neuropatia periférica) e dermatológicos (exantema maculopapular eritematoso e ulceração cutaneomucosa), acometendo aproximadamente 50 a 70% dos infectados.¹ É nesse momento que a resposta imunológica específica para o HIV é apagada, estabelecendo-se o curso crônico que caracteriza essa infecção. Segue-se um curso crônico de cerca de 10 anos, no qual o paciente permanece assintomático, mas com replicação viral ativa e progressiva, podendo não estar ciente do seu estado de portador, disseminando o vírus.^{2,3} Esta fase acaba culminando em profunda depleção de linfócitos CD4 e eventual desenvolvimento da constelação de sinais e sintomas que caracterizam a AIDS.

Atualmente o grupo que mais cresce entre os infectados é o das mulheres heterossexuais, principalmente em idade reprodutiva. Elas representavam, nos EUA, cerca de

7% dos adultos infectados em 1985, passando para 27% em 2005.⁴ No Brasil, entre as mulheres grávidas, estima-se que 1,5% estejam infectadas pelo HIV.²

O crescente conhecimento a respeito da fisiopatogenia do vírus e o desenvolvimento da indústria farmacêutica resultaram no surgimento, nos últimos anos, de inúmeras drogas com potente atividade antirretroviral, principalmente quando utilizadas em associações. Uma das principais indicações para o uso dessas drogas é a redução na taxa de transmissão vertical do vírus.

No Quadro 1 são apresentadas as classificações de risco segundo a *Food and Drug Administration* (FDA).

Quadro 1 – Classificação de risco segundo a *Food and Drug Administration* (FDA).

Classificação fda do risco teratogênico	
Categoria	Descrição do risco
A	Sem risco fetal demonstrado em estudos em humanos controlados.
B	Não há dados disponíveis em humanos e os estudos em animais não mostraram risco fetal ou Estudos em animais demonstraram risco, mas os estudos em humanos não demonstraram risco fetal.
C	Não há estudos controlados de risco fetal disponíveis em humanos ou animais ou risco fetal demonstrado em estudos com animais controlados, mas não há dados em humanos disponíveis (benefício da droga deve ter que claramente justificar o potencial risco fetal nessa categoria).
D	Estudos mostraram risco para o feto em humanos (o uso da droga pode ser aceitável apenas quando há risco de vida materno ou quando drogas mais seguras não estão disponíveis).
X	O risco para o feto claramente é maior do que qualquer benefício da droga.

HIV/AIDS E A GESTAÇÃO

As preocupações em relação à infecção pelo HIV, durante a gestação, são relacionadas aos possíveis efeitos diretos do vírus na mãe e no feto e às formas de transmissão da doença ao bebê.

Há alguns anos surgiram relatos de casos associando a infecção pelo HIV, durante a gestação, a uma síndrome malformativa caracterizada principalmente por déficit de crescimento, defeitos de face média e microcefalia nos filhos de gestantes infectadas. No entanto, não se considera que o vírus HIV seja responsável por tais defeitos, principalmente porque estudos posteriores, de maior poder estatístico, não reproduziram os achados inicialmente descritos.

Com relação à transmissão vertical do vírus, existem três momentos principais nos quais poderia ocorrer o contágio fetal: durante a gestação, na hora do parto e através do aleitamento materno.

O risco aproximado da transmissão vertical do HIV é de 15 a 30% dos nascidos vivos (a maioria destes ocorrendo por contaminação durante o parto) e de 15% durante o aleitamento. Analisando o risco de transmissão, durante a gestação, o parto e o aleitamento, pode-se chegar a 20 a 40% de infecção, quando não se usa profilaxia.⁵ Existem relatos de que a contaminação fetal poderia se dar a partir da oitava semana de gestação.

O diagnóstico de contaminação durante a gravidez se dá quando o teste PCR-DNA para a detecção do genoma viral tem resultado positivo nas primeiras 48 horas após o parto. Esta representa 38% dos casos de infecção. Se o neonato apresenta PCR negativo na primeira semana de vida, mas vem a se tornar positivo após este período, ele é considerado infectado durante o parto, desde que não tenha sido alimentado no peito da mãe infectada. Esta via de infecção é responsável por 50 a 70% dos casos de transmissão vertical.^{2,3} O aleitamento materno representa um risco de 15% de infecção para o lactente, sendo, portanto, contraindicada no caso de mães infectadas.⁵

Alguns fatores constituem-se em riscos aumentados de transmissão durante a gestação: carga viral materna elevada, prematuridade severa (< 33 semanas), gestação múltipla, tabagismo, lesão por vírus *Herpes simplex* e úlcera genital.^{5,6} Os baixos níveis de linfócitos T CD4 constituem-se apenas em marcadores de risco, não representando um fator de risco a mais para a contaminação.

TRATAMENTO DE HIV/AIDS NA GESTAÇÃO

O uso da terapia antirretroviral durante a gestação é sempre indicada. A indicação básica pode ser a profilaxia visando à redução do risco de transmissão vertical com drogas aparentemente seguras, ou o tratamento materno com esquemas complexos, com um perfil de segurança ainda desconhecido:

- Pacientes que utilizam antirretrovirais: continuar com o regime terapêutico desde que este seja efetivo em suprimir a replicação viral, evitando o uso de efavirenz no primeiro trimestre.⁶
- Pacientes que nunca utilizaram antirretrovirais:
 - a) Pacientes que necessitam da terapêutica pela evolução da sua doença devem iniciar o regime o mais cedo possível.
 - b) Pacientes que necessitam da terapêutica apenas para diminuir o risco de transmissão vertical: devem receber esquema com três drogas. O uso isolado de zidovudina pode ser considerado quando a carga viral plasmática for < 1.000 cópias/mL e o início da terapêutica pode ser protelado para depois do primeiro trimestre.⁶

DROGAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR HIV/AIDS

A seguir, discutiremos a segurança dos agentes antirretrovirais em humanos, além da evidência de teratogênese em estudos em animais.⁷⁻⁹

Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

Essas drogas podem induzir disfunção mitocondrial por inibirem a DNA polimerase gama mitocondrial. Um grupo de franceses documentou 8 casos de crianças não infectadas expostas *in utero* à zidovudina + lamivudina (4 crianças) ou apenas à zidovudina (4 crianças) que desenvolveram disfunção mitocondrial após os primeiros meses de vida. Duas dessas crianças desenvolveram doença neurológica grave e morreram (ambos no grupo zidovudina + lamivudina), 3 apresentaram apenas sintomas moderados e outras 3 tiveram apenas anormalidades laboratoriais transitórias. Entretanto, vários outros estudos epidemiológicos realizados com número amostral mais significativo não reproduziram esses achados, tornando esta associação, se existente, muito rara. A seguir, discutiremos a segurança das drogas dessa classe individualmente.

Abacavir

Aumenta a incidência de desfechos adversos em ratas com níveis séricos muito maiores do que aqueles atingidos em humanos. A experiência em seres humanos é muito limitada para uma avaliação de possíveis efeitos desfavoráveis, entretanto estudos preliminares indicaram a segurança dessa droga. Categoria FDA: C¹.

Didanosina

Assim como os outros inibidores da transcriptase reversa, análogos de nucleosídeos, a didanosina também tem sido associada a sintomas de disfunção mitocondrial em adultos e em crianças expostas *in utero*. Estudos em animais não mostraram risco teratogênico, enquanto em humanos os estudos são muito escassos; apesar disso, essa droga é o único agente dessa classe que tem sido associado a uma elevação estatisticamente significativa de anomalias congênitas. Categoria FDA: B.

Estavudina

Este fármaco não mostrou ser teratogênico em estudos em animais; apenas em doses tóxicas ocorreu um pequeno aumento na mortalidade neonatal e atrasos no desenvolvimento ósseo. Estudos em humanos ainda têm poucos pacientes para proporcionarem resultados confiáveis. Casos de acidose láctica têm sido descritos em mulheres grávidas recebendo uma combinação de didanosina e estavudina junto com outros agentes retro-

virais. A combinação dessas drogas não deve ser prescrita para mulheres gestantes, a não ser quando o benefício suplante o risco em potencial. Categoria FDA: C.

Lamivudina

Alguns estudos em animais e em humanos não mostraram aumento significativo do número de defeitos congênitos. Assim como ocorre com outros agentes dessa classe, foram relatadas anemia e disfunção mitocondrial em alguns recém-nascidos. Categoria FDA: C.

Zalcitabina

Tem sido associada a desfechos gestacionais anormais em animais apenas em doses muito mais altas que as utilizadas em humanos. Estudos em seres humanos são muito limitados para proporcionar conclusões. Categoria FDA: C.

Zidovudina

Todos os estudos até hoje, tanto em animais quanto em humanos, não evidenciaram aumento do número de anormalidades congênitas. Há apenas alguns relatos de caso que relacionaram a droga à ocorrência de anemia no neonato. Crianças com exposição *in utero* à zidovudina foram acompanhadas em um estudo por aproximadamente 6 anos e não demonstraram diferenças em relação às crianças que receberam placebo em parâmetros imunológicos, neurológicos e de crescimento. Classificação do FDA: C.

Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

Delavirdina

O uso dessa droga em ratas grávidas produziu maior incidência de defeitos de septo ventricular. Em humanos, há o relato de 7 mulheres que engravidaram em uso da droga. Destas, 3 apresentaram gestações ectópicas, 3 tiveram filhos normais e 1 teve uma criança prematura com comunicação interventricular. Embora haja semelhança entre a anormalidade da criança e os achados dos estudos em ratas, considerar que a delavirdina tenha uma atividade teratogênica é precipitado, pois não podemos fazer tal relação baseados apenas em 1 caso. Categoria FDA: C.

Efavirenz

Essa droga foi considerada teratogênica em primatas em doses similares às aquelas utilizadas em humanos. Devido ao potencial teratogênico, a gravidez deve ser evitada em mulheres que recebem efavirenz, e o tratamento com essa droga deve ser evitado durante o primeiro trimestre, que é o período de organogênese fetal. Categoria FDA: D.

Nevirapina

Em ratas seu uso foi associado a retardo do crescimento fetal. Hepatotoxicidade materna tem sido associada, em alguns estudos, ao uso de nevirapina durante a gestação. Não há dados suficientes da incidência de defeitos congênitos durante a gravidez em humanos. Categoria: FDA: B.

Inibidores da protease

De maneira geral, estão associados a maior incidência de hiperglicemia na gestação, portanto, o controle glicêmico adequado deve ser feito quando essas drogas forem utilizadas.

Amprenavir

Estudos em ratos, em doses muito menores que as administradas em humanos, associaram essa droga a abortos, anormalidades esqueléticas e restrição de crescimento. Em humanos, não existem estudos, sabe-se apenas que a solução oral dessa droga é contraindicada devido ao seu veículo, que é metabolizado pelo álcool e aldeído desidrogenase; o mesmo não ocorre na sua forma capsular. Categoria FDA: C.

Atazanavir

Não se mostrou teratogênico em animais. Em humanos, os estudos ainda são muito escassos. Categoria FDA: B.

Indinavir

Em animais a única alteração demonstrada foi a maior ocorrência, na prole, de costelas supranuméricas em doses comparáveis àquelas utilizadas em humanos. Estudos em seres humanos são insuficientes. Categoria FDA: C.

Lopinavir + ritonavir

Em animais não há evidência de teratogênese, apenas em doses maternas tóxicas houve maior incidência de baixo peso na prole, além de anormalidades esqueléticas. O Antiretroviral Pregnancy Registry não demonstrou um aumento do número de malformações em humanos. Categoria FDA: C.

Nelfinavir

Não se mostrou teratogênica em animais, além disso, o Antiretroviral Pregnancy Registry não mostrou aumento de alterações em filhos de mães que utilizaram essa droga na gestação. Categoria FDA: B.

Ritonavir

Em animais mostrou-se teratogênica apenas em doses maternas tóxicas, provocando diminuição do peso da prole, atraso na ossificação, costelas onduladas e fontanelas aumentadas. O Antiretroviral Pregnancy Registry não demonstrou aumento do número de malformações em humanos. Categoria FDA: B.

Saquinavir

Sem evidência de teratogênese em animais. Em humanos os estudos ainda são muito limitados. Categoria FDA: B.

Tipranavir

Sem evidência de teratogênese em animais. Em humanos os estudos são ainda limitados. Categoria FDA: C.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasper DI, Braunwald E, Fauci AS et al. Harrison Medicina Interna. 16 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. Vol I, Cap. 173.
2. Veronesi R, Focaccia R, Lomar AV. HIV/AIDS: etiologia, patogenia, patologia clínica, tratamento e prevenção. São Paulo: Editora Atheneu, 1999.
3. Sprinz E, Finkelstein A. Rotinas em HIV/AIDS. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999.
4. Up to Date online. Disponível em: <http://www.uptodateonline.com>
5. HIV Guide. Disponível em: <http://www.hopkins-hivguide.org>
6. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women For Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Public Health Service Task Force. July 2008. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>
7. Reproductive Toxicology Center. Disponível em: <http://www.reprotox.org>
8. AIDS Info. Disponível em: <http://www.hivatis.org>
9. Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy. Disponível em: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGLSafetyTox_Sup.pdf

INFECÇÕES CONGÊNITAS

CÉLIA NICKEL

BRENO CÓRDOVA MATTE

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas acometem com muito frequência todos os seres humanos, inclusive na gestação. Algumas delas merecem atenção especial pelo risco em potencial de transmissão vertical para o feto ou para o recém nascido.

Os agentes infecciosos podem ser diversos micro-organismos, entre eles vírus, bactérias, protozoários, fungos. A infecção pode ser adquirida intraútero, durante o parto ou no período pós-parto. Em geral, a placenta é mais permeável a agentes microbianos em períodos mais tardios da gestação, no entanto no início da gestação, o risco de ocorrência de malformações fetais é maior. O acompanhamento pré-natal com exames de triagem de rotina pode detectar precocemente infecções maternas e prevenir desfechos fetais indesejáveis. Um empecilho para esse diagnóstico é a não especificidade dos sintomas da maioria das infecções maternas, que poderiam representar risco para o feto (apenas algumas apresentam lesões características, enquanto as outras se manifestam com cefaleia, fadiga e mal-estar geral), além da semelhança com sintomas de doenças inofensivas. Algumas das infecções são detectáveis por testes sorológicos de rotina, enquanto outras dependem da suspeição clínica no momento da apresentação de sintomas pela gestante. Por isso, o médico que acompanha gestantes precisa estar atento a estas manifestações, à epidemiologia local e à história de exposição da gestante a possíveis fontes de contaminação. Outra forma de fazer o diagnóstico pré-natal é através de achados ecográficos sugestivos. Na Tabela 1 são apresentados os achados que podem facilitar o diagnóstico das infecções congênitas.

Tabela 1 – Achados ecográficos comumente associados a infecções fetais

Achado	Infecção associada
Calcificação intracraniana	Citomegalovírus (CMV), <i>Toxoplasma</i> , HSV, rubéola, HIV, parvovírus B19
Microcefalia	CMV, <i>Toxoplasma</i> , HSV, rubéola, varicela
Malformações cardíacas	Rubéola, parvovírus B19
Hepatoesplenomegalia	CMV, <i>Toxoplasma</i> , HSV, rubéola, parvovírus B19, enterovírus, sífilis
Intestino ecogênico	CMV, <i>Toxoplasma</i>
Calcificações intra-abdominais	CMV, <i>Toxoplasma</i>
Redução/restrição de membros	Vírus varicela-zoster
Hidropisia	CMV, <i>Toxoplasma</i> , HSV, parvovírus B19, sífilis, <i>Coxsackie B3</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
Placentomegalia	CMV, sífilis
RCIU	Todas

CMV = citomegalovírus; HIV = vírus da imunodeficiência humana adquirida; HSV= vírus *Herpes simplex*; RCIU = restrição de crescimento intrauterino. Tabela modificada de Khare MM, *Infectious Disease in Pregnancy*, 2005.

Neste capítulo serão analisadas as infecções maternas mais comuns em nosso meio, com um enfoque prático na facilitação de seu diagnóstico e manejo durante a gestação. As questões relativas ao uso dos fármacos citados para tratamento de cada infecção serão analisadas melhor nos capítulos específicos para cada grupo farmacológico.

TOXOPLASMOSE

Toxoplasmose na gestação

Quando ocorre primoinfecção por *Toxoplasma gondii* na gestante, há risco de transmissão transplacentária do parasita para a circulação fetal, o que causa a toxoplasmose congênita. A infecção materna crônica, ou adquirida pela mãe antes da gestação, representa pouco ou nenhum risco para o feto.

A infecção materna é assintomática na grande maioria dos casos. A frequência da transmissão congênita é fortemente dependente da época da gestação na qual foi adquirida a infecção e o risco aumenta juntamente com a idade gestacional. Estima-se que o risco de transmissão da infecção por *Toxoplasma* para o feto seja de 15%, se a infecção materna for adquirida no primeiro trimestre; de 30%, se ocorrer no segundo trimestre e de 60% durante o terceiro trimestre. Se a infecção materna ocorrer muito próxima à data do parto, o risco de transmissão placentária é bastante elevado, porém a manifestação no recém-nascido é, na maioria das vezes, subclínica. Estudos recentes divulgaram que na infecção adquirida no período periconcepcional até as primeiras 2 semanas de gestação, por mulheres em uso de espiramicina, praticamente não existe risco de transmissão vertical. Ao contrário, há alto risco de transmissão quando adquirida no terceiro trimestre, podendo ser maior que 60%.¹

A severidade da doença diminui, à medida que aumenta a idade gestacional em que ocorre a infecção. A infecção materna num momento precoce da gestação (primeiro e segundo trimestres) pode resultar em toxoplasmose congênita grave, morte intrauterina e aborto espontâneo, enquanto num período mais tardio, a infecção é bem menos preocupante, com grande prevalência de formas assintomáticas. A frequência total de infecção subclínica, em recém-nascidos com toxoplasmose congênita, chega a 85%, e nesses casos a infecção inicialmente fica oculta, porém, se não tratada, o bebê pode apresentar coriorretinite ou retardo de crescimento na segunda ou terceira décadas de vida.

Manifestações clínicas da toxoplasmose congênita

Na toxoplasmose congênita grave, observam-se infartos no córtex cerebral e gânglios da base, vasculites periaquedutal e periventricular com necrose, o que pode levar à obstrução dos forames e do aqueduto de Sylvius e conseqüente hidrocefalia. A retina é afetada por um intenso processo inflamatório e necrótico, que atinge a camada pigmentar dos cones e bastonetes, levando ao quadro de coriorretinite. No miocárdio, ocorre necrose fibrilar, enquanto, nos pulmões, ocorre infiltrado no interstício pulmonar e alveolar.

Os fetos com toxoplasmose congênita geralmente parecem normais ao exame ecográfico pré-natal, porém podem aparecer achados, como calcificações intracranianas, dilatação ventricular, hepatomegalia, ascite e aumento da espessura placentária.

Os efeitos teratogênicos provocados pelo parasita podem manifestar-se como uma forma subclínica, leve ou grave. Ao nascimento apenas 20 a 30% dos recém-nascidos têm evidências da doença e, nos casos assintomáticos, a doença pode manifestar-se tardiamente, ou mesmo na idade adulta como surdez, microcefalia e baixo QI. Nos recém-nascidos com doença clínica ao nascimento, os sintomas são muito variáveis, podendo aparecer surdez, coriorretinite ou cegueira, distúrbios neuropsicomotores, hidrocefalia, microcefalia, estrabismo, epilepsia, petéquias decorrentes de trombocitopenia, hepatoesplenome-

galia, icterícia, baixo peso e anemia. A manifestação da “tríade clássica” (hidrocefalia ou microcefalia, coriorretinite e calcificações intracranianas) é relativamente rara.

A Tabela 2 resume os achados mais frequentes nos sistemas acometidos.

Tabela 2 – Sinais e sintomas da toxoplasmose congênita

Sistema acometido	Sinais e sintomas
Sistema nervoso central	Meningoencefalite, microcefalia, hidrocefalia tipo obstrutiva, calcificações intracranianas, hipo/ hipertermia, convulsões, epilepsia, alterações no líquido cefalorraquidiano com aumento de proteínas.
Olhos	Microftalmia (20%), anoftalmia, desorganização da coroide ou retina (80%) levando a lesões secundárias, como iridociclite, catarata, glaucoma, estrabismo, nistagmo, descolamento de retina e atrofia óptica. A coriorretinite pode ser uni ou bilateral. As lesões podem curar-se com ou sem tratamento, deixando cicatriz residual.
Sistema retículo endotelial e hematológico	Hepatoesplenomegalia (85%), icterícia com aumento de bilirrubina direta, trombocitopenia, petéquias, exantema cutâneo e anemia.
Coração	Miocardite. As lesões cardíacas estruturais não ocorrem.
Ouvidos	Diminuição da acuidade auditiva ou surdez.
Sistema pulmonar	Inflamação intersticial e infiltrado peribrônquico.
Sistema Gastrointestinal	Diarreia, vômitos e acolia fecal.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico pode ser realizado indiretamente, por meio de métodos sorológicos ou diretamente por PCR (*polymerase chain reaction*), hibridização, isolamento ou histologia. A sorologia da toxoplasmose bastante complexa, o que é traduzido pela variedade de testes, incluindo dosagem de IgG, IgM, IgA específicas de *Toxoplasma*.

Para a triagem sorológica da gestante é recomendada, na primeira consulta pré-natal, a dosagem de IgG específica para *Toxoplasma*. Os títulos destes anticorpos ascendem após 1 a 2 semanas, a partir da infecção, e persistem por toda a vida do indivíduo. Esta dosagem deve ser repetida a cada trimestre de gestação, e a soroconversão é definida

como a ausência de anticorpos específicos na primeira amostra, seguida de detecção de anticorpos IgG e IgM no pré-natal tardio ou ao nascimento. A ausência de anticorpos IgG serve como alerta, já que significa que a gestante não está imunizada e tem risco de contrair a infecção durante a gestação.

Os títulos de anticorpos IgM permanecem elevados por tempo muito variável, e ocorrem muitos resultados falsos positivos. Sua maior utilidade é o valor preditivo negativo (quando negativo, praticamente descarta infecção recente).

Atualmente, o padrão de investigação para toxoplasmose em gestantes inclui os testes de avidéz dos anticorpos, os quais permitem definir se a infecção ocorreu realmente durante a gestação ou num período anterior. Quanto maior for a avidéz dos anticorpos IgG, mais antiga é a infecção, portanto resultados que revelam alta avidéz praticamente descartam infecção adquirida nos últimos 3 a 4 meses.

Diagnóstico pré-natal fetal

Para observar a evidência direta do parasita, o diagnóstico da infecção fetal pode ser realizado pela inoculação do sangue fetal ou líquido amniótico (20 a 26 semanas de gestação) em um tecido de cultura ou em camundongo. A amostra do sangue fetal, por cordocentese, também pode ser testada para anticorpos IgM e IgA específicos de *Toxoplasma*, com uma especificidade de 96% e 92% respectivamente. Nestes casos, podemos encontrar falsos positivos devido à possível contaminação do sangue materno.

O uso de PCR para a detecção de *Toxoplasma* é o método de escolha no período pré-natal, com sensibilidade de aproximadamente 61%. Além de testes sorológicos, a ecografia morfológica com 20 semanas de gestação deve sempre ser recomendada, pois poderá mostrar sinais de infecção fetal, como hidrocefalia, calcificações, hepatoesplenomegalia ou ascite fetal.

Em fetos e recém-nascidos constatou-se que a dosagem de anticorpos IgA é mais sensível que a de anticorpos IgM. Ao fazer uso dos testes para anticorpos IgA e IgM simultaneamente, detectam-se até 75% dos bebês infectados.¹

Diagnóstico no Recém-nascido

A presença de anticorpos da classe IgM no recém-nascido (RN) é diagnóstica de toxoplasmose congênita, porém um resultado negativo não exclui o diagnóstico. Sabe-se que as infecções adquiridas na primeira metade da gestação geralmente não resultam em uma resposta imune fetal, portanto o neonato pode apresentar IgM negativa e ser gravemente afetado pela doença.

Em relação à presença de IgG, a persistência dos títulos, ou sua elevação, tem alto valor diagnóstico, comparável em segurança ao isolamento do parasita. É preciso estar atento, no entanto, porque os anticorpos IgG também podem significar dúvida, já que podem ser originários da circulação materna (estes podem permanecer elevados por até 6 a 12 meses). Para um melhor índice de diagnósticos sorológicos positivos, estudos recentes mostram que a detecção de anticorpos IgA específicos tem maior sensibilidade em detectar a toxoplasmose congênita em recém-nascidos infectados, quando comparados com IgM.

Ao nascimento, a placenta deve ser examinada cuidadosamente e, se possível, deve ser coletado fragmento para inoculação em camundongos.

Tratamento

O tratamento da toxoplasmose durante a gestação reduz em 60% a taxa de infecção do feto, e no restante dos casos reduz a gravidade da infecção congênita. Apesar de haver controvérsias e os estudos não serem conclusivos sobre a eficácia da espiramicina na diminuição da taxa de transmissão vertical da toxoplasmose, a recomendação oficialmente aceita hoje é o uso dessa droga no primeiro trimestre, tendo-se como alternativa a sulfadiazina. A pirimetamina é contraindicada nos 3 primeiros meses de gestação.

Independentemente da confirmação da infecção fetal, o uso da espiramicina (1 a 3 g/dia) deve prosseguir até o final da gestação. No caso de confirmação de infecção fetal até o segundo trimestre de gestação, o tratamento preconizado deve ser mais agressivo, com o objetivo de reduzir os efeitos graves da doença. Nesses casos, utiliza-se a pirimetamina (25 mg/dia) associada à sulfadiazina (3g/dia) e ácido folínico (5mg/2 vezes por semana) para a prevenção da aplasia de medula. Este esquema é intercalado a cada 3 semanas com o uso da espiramicina, e controles hematológicos devem ser realizados periodicamente, monitorizando a função medular. Em casos especiais, a azitromicina (500 mg/dia) é a droga alternativa até a data do parto.

Para o tratamento da toxoplasmose congênita, recomenda-se o uso de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico, durante 12 meses, e prednisona até ocorrer a remissão dos sintomas (como sinais de coriorretinite). Os bebês com toxoplasmose congênita geralmente não apresentam nenhuma alteração ao nascimento, porém estudos a longo prazo mostram que mais de 90% desenvolvem problemas futuros de cegueira, surdez e retardo de desenvolvimento, portanto são fundamentais o tratamento e o exame periódico do recém-nascido.

RUBÉOLA

A rubéola é uma doença viral contagiosa, benigna na maior parte da vida, mas se torna potencialmente muito grave quando infecta gestantes. A forma congênita é carac-

terizada pela transmissão vertical da infecção para o feto, durante a gestação, por ocasião de viremia decorrente de primoinfecção materna.

Quando uma gestante é infectada, várias situações podem ocorrer: infecção da placenta sem acometimento fetal, infecção placentária e fetal, ausência de infecção fetal, aborto espontâneo, natimorto e reabsorção do embrião. O fato de o sistema imunológico fetal estar imaturo no início da gestação favorece a infecção, ocorrendo caracteristicamente necrose celular sem qualquer reação inflamatória.

O risco de eventos adversos para o feto é dependente da idade gestacional em que ocorre a infecção. Um estudo realizado em 1982 por Miller *et al.* sobre o risco de transmissão vertical, mostrou que no primeiro trimestre a taxa de infecção fetal foi de 81%; no segundo trimestre foi de 67%, entre 13 e 14 semanas, e 25% entre 23 e 26 semanas; enquanto no terceiro trimestre foi de 35% entre 27 e 30 semanas, 60% entre 31 e 36 semanas e de 100% com mais de 36 semanas.² Em relação ao risco de malformação fetal, no entanto, está estabelecido que este diminui de acordo com o avanço da idade gestacional em que ocorreu a infecção materna, havendo quase unanimidade entre os autores em considerar muito baixo o risco de acometimento do feto após a 16ª semana de gestação.

Manifestações clínicas da rubéola congênita

Um dos efeitos marcantes da infecção é o acentuado retardo de crescimento pré e pós-natal, que se prolonga pelo resto da vida. Apesar de a grande maioria dos defeitos se dar com infecção antes da 16ª semana, há raros relatos de casos de surdez com infecção após 28 semanas, estenose de artéria pulmonar após 24 semanas e retardo de crescimento associado à infecção no terceiro trimestre.

Os sistemas mais gravemente acometidos são: sistema cardiovascular, sistema nervoso central, sistema ocular e sistema auditivo. A Tabela 3 define os sistemas acometidos e seus achados característicos. O termo síndrome da rubéola congênita (SRC) foi definido como qualquer combinação de defeitos associados à rubéola na gestação.

Diagnóstico laboratorial

O método mais utilizado para pesquisa de anticorpos é a reação de inibição da hemaglutinação (IH), que detecta anticorpos IgG e IgM; é o mais prático, de baixo custo e com boa sensibilidade e especificidade. Pode ser feito a partir de 5 a 15 dias após e até 2 dias antes do exantema. Na infecção primária ocorre inicialmente a elevação da IgM (atinge o pico entre a terceira e a quinta semana), seguida de IgG específica que atinge seu pico máximo entre 15 e 30 dias, quando então diminui e permanece estável por muitos anos.

Tabela 3 – Sinais e sintomas da rubéola congênita

Sistema acometido	Sinais e sintomas
Sistema nervoso	Acometimento nas infecções antes de 16 semanas de gestação. Meningoencefalite aguda, sinais de degeneração vascular, hipotonia, letargia, abaulamento da fontanela, convulsões, sequelas neurológicas levando a retardo mental de leve a grave, associado a diplegia espástica, autismo, distúrbios da fala. Anormalidades estruturais grosseiras, microcefalia e calcificações intracranianas são achados raros.
Sistema cardiovascular	Malformações mais frequentes: hipoplasia da artéria pulmonar, persistência do canal arterial com ou sem estenose da válvula pulmonar, estenose ou coarctação do istmo da aorta, defeito de septo ventricular ou atrial, miocardite.
Sistemas reticuloendotelial e hematológico	Hepatoesplenomegalia, petéquias, equimoses, púrpura trombocitopênica neonatal transitória, anemia hemolítica associada a icterícia e adenopatia.
Olhos	Catarata uni ou bilateral acompanhada ou não de glaucoma, microftalmia, retinopatia com fundo de olho com aspecto típico de sal e pimenta (<i>salt and pepper</i>), miopia grave e hipoplasia de íris. Lesões de córnea são raras.
Ouvidos	A surdez neurosensorial (lesão vascular) pode ocorrer na infecção antes de 16 semanas. A função vestibular é raramente acometida. A hipoacusia pode ser central, secundária ao dano cerebral.
Sistema ósseo	Adelgaçamento das trabéculas metafisárias e diminuição do número de osteoblastos e osteoclastos. Geralmente essas lesões desaparecem nos primeiros meses de vida.
Sistema geniturinário	Criptorquidia, estenose da artéria renal, rim policístico e malformações do sistema pielocalicinal.

Na gestante, os títulos sorológicos de IH podem ser baixos no início do exantema e devem ser repetidos 2 a 3 semanas após a primeira dosagem. Se então o valor for 3 a 4 vezes maior que os títulos iniciais, há indício de infecção. O aumento de IgM é fortemente sugestivo de infecção aguda e permanece durante mais 8 a 12 semanas. Na reinfeção, a resposta viral ocorre somente à custa de aumento de IgG, permanecendo a IgM específica em níveis muito baixos ou indetectáveis.

Diagnóstico pré-natal de um feto em risco

Para investigar infecção fetal, pode-se realizar a técnica de PCR para o vírus da rubéola, que pode detectar a presença do vírus no líquido amniótico em amostra de vilos coriônicos ou em fluidos corporais no recém-nascido.

Diagnóstico do recém-nascido com suspeita de síndrome da rubéola congênita

Os anticorpos IgM e IgG estão presentes já no nascimento, sendo o diagnóstico feito pela detecção dos anticorpos IgM, já que os anticorpos IgG podem ser provenientes da mãe. Até os 3 meses de vida, a IgM específica é detectada em quase 100% dos casos. Quando não há mais IgM, o diagnóstico pode ser feito pela detecção de anticorpos IgG 1 de baixa afinidade, os quais podem estar presentes até os 3 anos de idade.

Tratamento

Não há terapêutica disponível até o momento. A intervenção deve ocorrer por meio de prevenção primária, profilaxia mediante imunização de crianças em idade pré-escolar e de todas as mulheres em idade fértil (vacina MMR). Sabe-se que a vacinação produz soroconversão em cerca de 95% dos indivíduos suscetíveis.

A vacina para rubéola não deve ser administrada durante o período gestacional por se tratar de vacina de vírus vivo atenuado. No entanto, exposições inadvertidas ocorridas em diversos países durante campanhas de vacinação não resultaram em nenhum caso de malformação fetal.

SÍFILIS

Trata-se de uma doença sexualmente transmissível, cujo agente etiológico é o microorganismo *Treponema pallidum*, bactéria do grupo das espiroquetas, que é transmitida durante atividade sexual por lesão mucocutânea. Dados brasileiros mostram que 0,2 a 10 em cada 1.000 gestantes estão infectadas, e destas aproximadamente 0,1 a 5/1.000 transmitirão a infecção para o feto.³

A infecção congênita é classificada em sífilis congênita precoce (manifestações clínicas até os 2 anos de idade) e tardia (manifestações após os 2 anos, geralmente apenas na fase da puberdade). A infecção pode ser transmitida da mãe para o feto por via transplacentária ou pelo contato direto do feto com as lesões durante a passagem pelo canal de parto, em qualquer estágio da infecção materna. A taxa de transmissão é

menor quando a mãe está no estágio latente ou de sífilis terciária. Já foi mostrado que *T. pallidum* atinge o compartimento fetal a partir da nona à décima semana de gestação, e quando não tratada prontamente, a infecção tem como consequências clínicas abortamento espontâneo, morte fetal intrauterina, hidropisia intrauterina não imune, retardo de crescimento intrauterino, morte perinatal, sífilis congênita precoce e sífilis congênita tardia. A amamentação não parece transmitir a doença, exceto quando há lesão ativa na mama.

Crianças com sífilis congênita precoce podem ser assintomáticas ao nascimento e desenvolver a doença com 10 a 14 dias de vida. O quadro clínico inclui exantema maculopapular ou petéquias, hepatoesplenomegalia, icterícia, anemia, linfadenopatia, coriorretinite, osteocondrite, pseudoparalisia, obstrução nasal. Se este quadro não for tratado, pode ocorrer a sífilis congênita tardia, que geralmente tem início no terceiro ano de vida, com distrofias dentárias, nariz em sela, anormalidades dentárias e ceratite intersticial (triáde de Hutchinson), malformações de palato, surdez neurosensorial, lesões oculares, neurosífilis, alterações articulares e lesões cardiovasculares.

Diagnóstico

Na prática clínica o diagnóstico é geralmente feito através de testes sorológicos, que são de dois tipos: os não treponêmicos (VDRL e RPR) e os treponêmicos (FTA-abs, MHA-TP).

Tratamento

A sífilis materna sempre deve ser tratada e a droga de escolha é a penicilina benzatina, já bastante estudada durante a gestação e considerada segura. A eficácia de uma dose única de penicilina benzatina, 2,4 milhões de unidade internacionais (UI) por via intramuscular, é muito alta, prevenindo a infecção fetal em até 98% dos casos.⁴

CITOMEGALOVÍRUS

O citomegalovírus é um DNA vírus cujo grupo possui uma propriedade biológica particular: pode permanecer latente no hospedeiro após a infecção primária e ser reativado periodicamente: o grupo dos herpes-vírus. A reativação pode ocorrer principalmente em períodos de imunodepressão, como AIDS, tratamento imunossupressor e durante a gestação.

O vírus pode ser transmitido ao feto durante todo o período gestacional, após uma primoinfecção materna ou uma reativação, o que torna elevada a incidência de infecção congênita. A transmissão vertical, em casos de reativação da infecção, é, no entanto bem menos frequente (cerca de 1%) e a infecção é menos virulenta.⁵

Quadro 1 – Tratamento para sífilis durante a gestação

Sífilis Recente (primária, secundária ou latente com menos de 1 ano de duração)
Penicilina G Benzatina, 2,4 milhões UI IM dose única.
Sífilis Latente Tardia (mais de 1 ano de duração e sífilis cardiovascular)
Penicilina G Benzatina, 2,4 milhões UI IM semanalmente por 3 semanas consecutivas
Neurosífilis
Penicilina G Cristalina 2-4 milhões UI IM a cada 4 horas por 10-14 dias seguido de Penicilina G Benzatina 2,4 milhões UI IM OU Penicilina G procaína 2,4 milhões UI IM + Probenecid 500mg VO a cada 6 horas durante 10 a 14 dias.

A infecção materno-fetal por citomegalovírus (CMV) é a infecção congênita mais frequente em humanos e pode causar um conjunto de manifestações clínicas bastante importantes. A incidência desta infecção congênita vai de 0,2 a 2,2% dos recém-nascidos, e entre estes apenas uma pequena porcentagem terá sequelas maiores, sendo a estimativa de 1 a 5 casos para 20.000 nascimentos.⁶ Na imensa maioria das vezes (80 a 90%), o recém-nascido é assintomático, no entanto até 25% destes podem apresentar alguma sequela até os 7 anos de idade

Infecção materna e transmissão materno-fetal

A infecção materna primária leva à ocorrência de recém-nascidos afetados em até 40% das vezes, enquanto apenas 0,5 a 3% dos RN nascidos de mães com infecção secundária serão infectados. Pode haver também transmissão perinatal, quando as principais fontes de transmissão viral são a passagem do feto pelo canal do parto e o leite. Diferentemente de outras infecções congênitas, a taxa da transmissão vertical da citomegalovirose não difere substancialmente, de acordo com a idade gestacional em que a mãe é infectada, sendo semelhante durante todo o período, com uma leve tendência ao aumento do risco de transmissão com o aumento da idade gestacional.

O desfecho da infecção materno-fetal pelo CMV depende muito do período em que ocorre a infecção. As formas graves da doença são decorrentes de infecções antes da 27ª semana e as formas menos graves ocorrem por infecções no terceiro trimestre. Um estudo demonstrou que no primeiro trimestre a taxa de sequelas neurosensoriais varia de 35 a 45%, 8 a 25% no segundo e 0 a 7% no terceiro trimestre⁶. O acometimento de

vários órgãos fetais pelo CMV se dá por via hematogênica. O mecanismo patogênico mais provável é a contínua replicação viral nos órgãos afetados e vários tecidos são suscetíveis aos efeitos citotóxicos do CMV. O controle da infecção pelo sistema imunitário ocorre principalmente por meio da imunidade celular.

No Quadro 2, podemos verificar outras alterações sugestivas de infecção congênita por CMV.¹⁴

Quadro 2 – Anormalidades precoces e tardias associadas à infecção congênita sintomática por citomegalovírus

Hepatomegalia	Retardo psicomotor
Esplenomegalia	Convulsões
Icterícia	Retardo de linguagem
Trombocitopenia	Dificuldades de aprendizagem
Petéquias	Coriorretinite
Anemia hemolítica	Atrofia ótica
Retardo de crescimento intrauterino	Calcificações intracranianas
Microcefalia	Radioluscência de ossos longos
Ventriculomegalia	Anormalidades dentárias
Atrofia cerebral	Pneumonite
Retardo mental	

Diagnóstico

O diagnóstico biológico da primoinfecção materna baseia-se na soroconversão e posterior detecção de IgM e IgG. Taxas de IgM positivas podem persistir por mais de 12 semanas após a infecção primária. Além disso, em 70 a 80% somente das infecções primárias há aumento das taxas de IgM identificável pelas técnicas atualmente utilizadas. Por isso, aproximadamente 25% das primoinfecções poderiam ser classificadas equivocadamente como reativações devido à ausência de IgM, o que torna a detecção de IgM sérica somente um dado complementar.

O diagnóstico de reinfecção é bastante complicado e os critérios utilizados na literatura são: excreção viral em RN de mães que sabidamente foram imunizadas ou mãe soropositiva antes da gestação. Quando não se conhece o estado de imunização materno prévio, considera-se reativação quando há IgG sem IgM nas primeiras 12 semanas de gestação.

Para solucionar este impasse, alguns trabalhos sugerem que a determinação da avides de IgG contribua para o estabelecimento do período da infecção; uma alta avides indica

que a infecção ocorreu há pelo menos 3 meses, não estando portanto indicada a realização de diagnóstico pré-natal nesses casos. Aconselha-se, portanto, que seja medida a avidez de IgG específica para CMV, e que nos casos suspeitos de infecção aguda por CMV repita-se a sorologia após 3 semanas para observar os níveis de IgM e IgG e diferenciar uma infecção evolutiva de uma imunidade antiga com anticorpos IgM residuais.

Para realizar o diagnóstico pré-natal da infecção no feto, realiza-se cordocentese ou amniocentese para a realização de PCR. O método diagnóstico padrão ouro é o isolamento do vírus no líquido amniótico, cuja sensibilidade gira em torno de 80% e especificidade entre 98 e 100%. A ultrassonografia é um método pouco sensível, podendo haver defeitos neurológicos em até 20% dos casos considerados normais ao exame.⁸

No recém-nascido, utiliza-se o teste de fixação do complemento, que mede anticorpos do tipo IgG de transmissão passiva materna. A positividade ao nascimento pode não significar infecção. Deve ser feito o acompanhamento das titulações, pois títulos acima ou ao redor dos obtidos ao nascimento, no segundo ou no terceiro mês de vida ou positivos após 6 meses de vida, sugerem infecção congênita ou adquirida no começo da vida. A imunofluorescência para pesquisa de IgM específica e sua positividade é um grande indício de infecção no recém-nascido.

No caso da infecção por CMV, a imunidade materna prévia não garante que não haverá ricos de infecção fetal. É comum a reativação em mulheres já imunizadas e, neste caso, pode ocorrer viremia assintomática e transmissão da infecção para o feto, sendo esta menos virulenta que a infecção primária.

Tratamento

Não há tratamento conhecido para a infecção por CMV na gestação. Os interferons podem diminuir a excreção viral, no entanto sua segurança para uso na gestação ainda não está estabelecida. O ganciclovir tem uma reduzida janela terapêutica, e portanto ainda não é recomendado para uso prolongado e em mulheres gestantes ou crianças. Uma exceção existe no caso de gestantes infectadas também por HIV, as quais podem se beneficiar do tratamento com ganciclovir, após o desenvolvimento da citomegalovirose.⁷

HERPES SIMPLES

O vírus do herpes simples (HSV) é um vírus de DNA que causa infecção tanto nervosa quanto cutânea recorrente, envolvendo com mais frequência lábios ou genitália. Os dois tipos mais comuns são o HSV-1 e o HSV-2 que acometem na maior parte das vezes a cavidade oral e a genitália, respectivamente. O vírus pode permanecer em estado latente nas raízes dorsais nervosas e sofrer reativações esporadicamente.

A incidência do HSV neonatal é estimada entre 1/1.000 a 1/5.000 nascimentos por ano. Dos recém-nascidos (RN) com herpes neonatal, 60 a 80% provêm de mães assintomáticas. O risco de transmissão materna para o RN varia de 85% na infecção primária a 3% na infecção recorrente.⁹

Transmissão vertical e manifestações clínicas fetais

A infecção do neonato pode ocorrer intraparto (80% dos casos), transplacentária (somente na primoinfecção materna) ou pós-parto, podendo ocorrer tanto em infecção primária quanto em recorrentes, ou mesmo em mulheres portadoras assintomáticas que eliminam o vírus na secreção vaginal. Existem alguns estudos que mostram que as infecções mais graves ocorrem no caso de infecção primária durante a gestação. Em 70% dos casos o vírus é o HSV-2. Quando a infecção ocorre próxima do parto, o risco de transmissão é alto (em torno de 30 a 50%) e quando a infecção ocorre no primeiro trimestre ou recorrente, o risco é inferior a 1%.

Visto que a transmissão vertical se dá predominantemente por contato da criança com as lesões maternas, alguns autores recomendam a realização de cesariana. Aceita-se, no entanto, que mulheres assintomáticas e sem pródromos no momento do parto possam realizar parto vaginal. Quando as lesões são ativas ou recorrentes, indica-se cesariana, no entanto esta conduta não elimina completamente o risco de transmissão para a criança. O risco de transmissão via parto vaginal com episódio primário de herpes está entre 33 e 50% e com episódio recorrente é inferior a 3%.

Quanto ao tratamento, não há evidências de que o uso sistêmico de antivirais (como aciclovir, valaciclovir) durante a gestação esteja associado a defeitos congênitos maiores, e seu uso tem sido recomendado.⁹

O quadro do herpes neonatal varia de doença localizada na pele, olhos e boca (vesículas, coriorretinite, ceratoconjuntivite), até encefalite, retardo mental, convulsões e doença disseminada. Na infecção disseminada, além das manifestações da infecção localizada, pode ocorrer inapetência, vômitos, letargia, febre, icterícia colestática, sofrimento respiratório.

Diagnóstico

A suspeita inicial deve ser baseada na história e quadro clínicos. O diagnóstico pode ser confirmado com testes sorológicos ou cultura viral. A detecção de IgM específica no RN, ou um aumento nos níveis de IgG de 4 vezes, em amostras coletadas com intervalos de 2 a 3 semanas, faz o diagnóstico sorológico sendo útil no diagnóstico diferencial de infecção primária ou recorrente. PCR de líquido cefalorraquidiano em encefalite ou de

secreção vaginal, em assintomáticas, é diagnóstico. O vírus também pode ser isolado em material de biópsia e imuno-histoquímica.⁹

DOENÇA DE CHAGAS

Carlos Chagas descreveu a forma congênita da DC, originalmente em 1911, e o primeiro caso registrado no Brasil data de 1949. Uma proporção de 71% dos recém-nascidos de mães com infecção aguda apresentarão a doença e apenas 1,6% na forma crônica.¹⁰

Definição dos casos com infecção congênita por *Trypanosoma cruzi*

Os critérios consensuais para definir doença de Chagas congênita são:²⁹

1. O bebê deve ter nascido de uma mãe com sorologia positiva para *T. cruzi*.
2. Os parasitas são identificados ao nascimento, ou
3. Os parasitas ou anticorpos específicos de origem não materna são identificados tardiamente, após o nascimento, em crianças em que se descarta a transmissão vetorial ou por transfusão de sangue.

Um diagnóstico presuntivo de doença de Chagas congênita pode ser feito com base em dados epidemiológicos e critérios clínicos, mas só pode ser confirmado demonstrando *T. cruzi* ou anticorpos específicos que não foram transferidos pela mãe.

A taxa de transmissão congênita (número de casos congênitos/número de mães chagásicas) por *T. cruzi* varia muito entre países do cone sul, desde 1% no Brasil, até 4 a 12% na Argentina, Bolívia, Chile e Paraguai.¹⁴ Percebe-se que esta taxa é menor em mães de idade mais avançada e já multíparas, sendo influenciada por características específicas do parasita e diferenças nas condições imunológicas, genéticas ou nutricionais da mãe.

Aspectos clínicos

A infecção congênita pode ser assintomática em até 90% dos casos. Os casos sintomáticos (a então denominada doença de Chagas congênita) podem desenvolver sintomas ao nascimento ou durante as primeiras semanas de vida, apresentando geralmente prematuridade, baixo peso ao nascimento e hepatoesplenomegalia. Podem apresentar também icterícia, anemia e petéquias, o que pode levar à confusão com eritroblastose fetal, além disso cardiomegalia e megaesôfago podem estar presentes. Em alguns casos ocorrem dificuldades respiratórias e/ou anasarca. Um estudo¹⁴ demonstrou que baixo peso ao nascimento, prematuridade, hepatoesplenomegalia, dificuldades respiratórias, petéquias e anasarca estão efetivamente associados à DC congênita. No entanto, são ob-

servados apenas em 43 a 54% dos casos e têm baixo valor preditivo positivo. Não existe marcador clínico patognomônico da DC congênita.

Diagnóstico Laboratorial

Diagnóstico de infecção congênita ao nascimento

É interessante realizar o diagnóstico o mais rápido possível, para que se possa iniciar prontamente o tratamento adequado. A melhor forma para obter amostras sanguíneas parece ser do cordão umbilical, e quando isto não é possível pode-se coletar do calcanhar ou por punção venosa periférica tradicional. Recomenda-se busca direta do parasita pelo método de concentração micro-hematócrito, ficando-se atento para que a amostra seja analisada em até 24h após a coleta. Quando disponíveis, podem-se utilizar também métodos de pesquisa parasitológica indireta, como o xenodiagnóstico, hemocultura e PCR; no entanto são mais caros e requerem mão-de-obra mais especializada.

A pesquisa de parasitas no cordão umbilical ou sangue do recém-nascido é a forma de diagnóstico preconizada, e quando não disponível deve-se submeter a criança à análise sorológica aos 9 a 12 meses de vida. Em ambos os casos, serão considerados resultados positivos a infecção congênita, eliminada a possibilidade de infecção por transfusão ou via vetorial. Bebês com resultados negativos em testes parasitológicos devem receber acompanhamento clínico até os 9 meses de vida, quando devem ser realizados testes sorológicos. Resultados negativos neste momento são considerados não infectados.

Tratamento

Existe um consenso de que o tratamento de infecção congênita por *T. cruzi* deve ocorrer o mais precocemente possível, atingindo taxas de cura de até 100% quando é iniciado antes de 1 ano de vida. Quando iniciado depois disso, as chances de sucesso diminuem muito. As drogas disponíveis atualmente são nifurtimox e benznidazol, sendo consideradas de uso obrigatório em todos os casos diagnosticados.

VARICELA

Existem atualmente fortes evidências dos efeitos teratogênicos do vírus varicela-zoster (V-Z) sobre o feto em desenvolvimento que resulta na síndrome da varicela congênita (SVC). Estima-se que o risco de defeitos congênitos seja de 2 a 3%, sendo maior nas primeiras 20 semanas de gestação.^{11,12}

A varicela no recém nascido (RN) é uma entidade rara, com uma prevalência de 1:7.500 nascimentos, pois a maioria das mulheres em idade fértil já é imune à doença e transfere anticorpos passivamente para o feto. A transmissão do vírus da gestante para o feto ocorre quase sempre por via transplacentária e raramente por contato direto, durante ou após o parto.

A varicela é considerada congênita, quando se manifesta até 10 dias de vida do RN. O período de maior risco para embriopatia é quando a infecção ocorre entre a 8ª e a 20ª semana de gestação. Segundo uma série de estudos prospectivos, este risco é baixo para a síndrome clássica, mas é maior para prematuridade e baixo peso ao nascimento. Um grupo francês estimou, em 1997, um risco de 3% para síndrome da varicela congênita em gestantes infectadas entre 11 e 19 semanas de gestação. O maior estudo prospectivo, realizado até o momento, envolveu 1.700 casos de varicela durante a gestação e o maior risco de transmissão estimado entre 13 e 20 semanas de gestação foi de 2%. Segundo este estudo, a síndrome da varicela congênita (SVC) ocorre em 2% dos casos quando a infecção se dá entre a 13ª e a 20ª semana de gestação e em 0,4%, quando a infecção ocorre antes da 13ª semana.³⁷

A infecção materna pode se estender à placenta e posteriormente ao feto por ocasião da viremia materna, podendo levar à necrose de órgãos afetados e cicatrizes cutâneas. Um estudo detectou DNA do vírus em pulmão, fígado, pele, e glândula adrenal de crianças nascidas de mães infectadas entre a 8ª e a 21ª semana de gestação, sugerindo transmissão placentária.³⁸ Os defeitos congênitos relacionados à varicela podem ser resultantes de cicatrização após herpes-zoster fetal.

O risco de infecção fetal, no final do segundo e durante o terceiro trimestre, é baixo (aproximadamente 25% dos casos) e raramente associado a defeitos congênitos. A infecção assintomática do RN por varicela intrauterina poderá ser diagnosticada retrogradamente pela ocorrência de herpes-zoster na infância ou pelo achado de anticorpos específicos para varicela.

É importante ressaltar que, quando o exantema materno ocorre dentro de 5 dias antes do parto até 48 horas após parto, aproximadamente um terço dos RN torna-se infectado e o quadro é de varicela neonatal, e não de SVC. O exantema vesicular presente na criança entre 5 e 10 dias de vida é sempre associado à alta mortalidade (em torno de 20%), principalmente quando há pneumonia e necessidade de suporte ventilatório. A severidade da doença no neonato parece estar relacionada à passagem de vírus transplacentária sem a concomitante passagem de anticorpos. Nestes casos, há indicação do uso imunoglobulina contra varicela-zoster.

Quando a varicela materna desenvolve-se 5 dias a 3 semanas antes do nascimento, a doença é benigna, pois neste caso há tempo para transmissão materna de anticorpos e o RN manifesta um quadro mais leve.

Os riscos de danos ao feto relacionados ao desenvolvimento do herpes-zoster na gestação parecem ser bem menores do que no caso de varicela materna (ou seja, a infecção primária), no entanto há raros relatos de embriopatia em crianças cujas mães tiveram doença por reativação do vírus.

Manifestações clínicas da varicela congênita

Os efeitos teratogênicos provocados pelo vírus da varicela no feto humano são multissistêmicos. O quadro clínico varia muito, de acordo com a época de instalação da varicela materna, mas não há relação com a gravidade das lesões maternas.

Quando a infecção é precoce pode ocorrer a síndrome da varicela congênita (SVC), cujos achados mais característicos são: prematuridade, retardo de crescimento intrauterino, lesões cutâneas como cicatrizes em zigue-zague, síndrome de Horner, disfunções esfíncterianas, hipoplasia de membros, lesões cerebrais tipo encefalite e atrofia cortical, lesões oculares, retardo mental e convulsões (Tabela 4). Aproximadamente 30% das crianças com SVC morrem nos primeiros meses de vida. Quando a infecção ocorre em um período gestacional tardio, os bebês poderão apresentar lesões de pele e pneumonia viral ao nascimento, mas raramente defeitos congênitos. Porém há um risco aumentado de desenvolver herpes-zoster até os sete primeiros meses de vida.

Vários estudos concordam em estimar a incidência de defeitos congênitos em 1 a 2% dos casos de infecção durante as 20 primeiras semanas de gestação, além de um aumento em duas vezes da taxa de nascimentos pré-termo. Apesar disso há alguns relatos de casos de infecções, ocorridas no segundo trimestre, que resultaram em malformações, entre as quais, defeitos oculares e cutâneos, esôfago de Barret (metaplasia intestinal) e defeitos cardíacos.

Tabela 4 – Sinais e sintomas da varicela congênita

Sistema acometido	Sinais e sintomas
Sistema nervoso	Paralisia de um membro, hidrocefalia, atrofia cortical, convulsões, síndrome de Horner, disfagia bulbar, retardo mental, microcefalia, hipoplasia cerebelar, paralisia do VIII e do VII par craniano, disfunção dos esfíncteres anal e vesical.
Olhos	Coriorretinite, anisocoria, nistagmo, microftalmia, catarata, atrofia do nervo óptico.
Sistema esquelético	Hipoplasia de extremidades, pé torto, escoliose
Sistema gastrointestinal	Refluxo gastroesofágico, estenose duodenal e dilatação jejunal

Diagnóstico clínico do recém-nascido com suspeita de síndrome de varicela congênita

O conhecimento prévio de uma mãe infectada na gestação pode ajudar na investigação do RN com suspeita diagnóstica. O diagnóstico materno é basicamente clínico, podendo ser complementado com cultura de material de lesões, imunofluorescência para detecção de antígeno e de genoma viral por PCR. A presença de IgG indica imunidade a varicela, o que determina a

necessidade da imunoglobulina antizoster, ou vacinação. A IgM é positiva em infecção primária aguda por varicela e em 70% dos pacientes com herpes-zoster, não sendo portanto um bom indicador para avaliação do risco da infecção materna para o feto.¹¹

Diagnóstico laboratorial

A pesquisa de anticorpos IgG e IgM específicos para o vírus V-Z pode ser realizada na mãe e no RN por três diferentes testes sorológicos: anticorpo de fixação de complemento, ELISA e imunofluorescência para o antígeno de membrana (*fluorescent antibody to membrane antigen* – FAMA). O método mais eficiente é o ELISA, porém o mais realizado é o FAMA.

Para o diagnóstico pré-natal, a técnica mais utilizada é a cordocentese com auxílio de ultrassonografia. Neste caso, os anticorpos IgM específicos podem ser identificados pelo método FAMA. A sensibilidade da sorologia IgM para o diagnóstico pré-natal, no entanto, infelizmente é baixa, dificultando as tomadas de decisão neste período.

Prevenção

Existe uma forma de intervenção durante a gestação que pode prevenir complicações fetais. Consiste na imunoglobulina a qual deve ser aplicada até 96 horas após a exposição (125 UI/10 kg intramuscular (IM), com dose máxima de 625 UI) em mulheres grávidas suscetíveis à infecção, no entanto deve ser esclarecido que não há garantia de que esta imunoglobulina proteja o feto contra a infecção. Deve ser aplicada também em recém-nascidos prematuros (IG < 28 sem, peso < ou = 1.000g) e em recém-nascidos cujas mães tiveram episódio primário de varicela 5 dias antes ou 2 dias após o parto.³⁸

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis, 1965-76. *Lancet*, 2004, 363.
2. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*, 1982, 2:781-84.
3. Genç M, Ledger WJ Syphilis in pregnancy. *British Medical Journal Sex Transm In* 2000, 76:73-79.
4. Ingraham N. The value of penicillin alone in the treatment of congenital syphilis. *Acta Derm Venerol*, 1951, 31:60-88.
5. Santos PH, Iazzetti AV. Citomegalia congênita e perinatal. *Pediatria Moderna Set* 2002, 36:9.
6. Daniel Y, Gull I, Peyser MR, Lessing JB. Congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1995, 63:7-16.
7. ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. Number 8 October 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000, 68:165-73.

8. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2002.
9. Lipitz S, Achiron R, Zalel Y et al. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 100:428-33.
10. Bittencourt AL. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1992, 34:403-8. Review.
11. Pastuszak AL, Levy M, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Eng J Med*, 1994, 330:901-5.
12. Enders G, Miller E, Craddock-Watson J et al (1994). Consequence of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*, 1994, 343:1547- 50.

DOENÇAS MATERNAS CRÔNICAS

OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS
HECTOR YURI CONTI WANDERLEY

Neste capítulo, são apresentados os princípios gerais de manejo de uma série de doenças crônicas frequentes no período reprodutivo das mulheres. Sobre os fármacos envolvidos no seu tratamento, recomendamos a leitura dos capítulos específicos relativos a cada um deles.

ANEMIA

Durante a gestação há um aumento do volume sanguíneo total de até 50% e alterações hemostáticas que visam combater o perigo de hemorragia do parto. Ocorre a chamada anemia fisiológica da gestação, cujo pico ocorre aproximadamente na 32ª semana, e sobre a qual a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu uma hemoglobina (Hb) inferior a 11g/dL como valor de referência. As principais causas de anemia na gestação estão diretamente relacionadas ao estado de aumento da demanda metabólica e dieta inadequada. São elas:

- Anemia ferropriva – 90%, causada pela deficiência de ferro.
- Anemia megaloblástica – aproximadamente 0,02%, causada pela deficiência de vitamina B₁₂, mais comum em vegetarianas.
- Anemia por deficiência de folato – 0,5 a 2%; geralmente associada à anemia ferropriva.¹

Efeitos materno-fetais

Além dos sabidos efeitos hematológicos, a depleção de ferro causa uma variedade de efeitos não hematológicos em diferentes tecidos, decorrente de seu efeito sobre en-

zimas dependentes de ferro. A alteração na função muscular, intolerância ao exercício, alterações dermatológicas e gastrointestinais são alguns dos exemplos, que podem ser corrigidos com suplementação oral de ferro. A anemia ferropriva gestacional foi associada à diminuição dos níveis de transferrina no recém-nascido e risco elevado de desenvolver anemia no primeiro ano de vida. Além disso, a anemia também foi associada a placenta prévia e hipertrofia placentária, bem como restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e aumento da natimortalidade. A deficiência de folato ocorre (apesar da sua ampla presença nos alimentos) pela sua rápida destruição (até 30%) com o cozimento dos alimentos. Além do sabido risco de anemia megaloblástica na gestante e nos neonatos, principalmente em prematuros, de mães com deficiência de folato; a deficiência do ácido fólico já foi associada a um risco maior de defeitos do tubo neural, lábio leporino e fenda palatina, tanto na população em geral como em famílias com história prévia dessa malformação.¹

Manejo

Como visto anteriormente, as necessidades de ferro e ácido fólico são maiores durante o período gestacional, sendo necessária a devida suplementação. A suplementação de ferro durante a gestação deve ser de 30 até 60 mg/dia para pacientes sem anemia e 200 até 300 mg/dia em gestantes com anemia ferropriva. É também recomendado o uso de folato periconcepcional e nas primeiras semanas de gestação, tanto para diminuição da incidência quanto da recorrência de defeitos de tubo neural. Muito raramente há diminuição dos níveis séricos de vitamina B₁₂, devendo-se realizar suplementação somente nesses casos.¹

ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória das articulações sinoviais, que atinge cerca de 1/10.000 pessoas. Afeta mais as mulheres (3/1) e tem um pico de prevalência entre 35 a 45 anos. O tratamento de AR é baseado em agentes anti-inflamatórios (anti-inflamatórios não esteroides, corticoides, cloroquina e metotrexato), cujos efeitos diretos e indiretos sobre a gestação serão abordados em capítulo específico.¹

Efeitos materno-fetais

Diversos trabalhos publicados na última década demonstram um efeito benéfico da gestação sobre o quadro clínico de pacientes com AR, sendo estabelecido que até 75% das gestantes tendem a apresentar melhora dos sintomas durante a gravidez, o que já se inicia no primeiro trimestre, mas tem seu pico entre o segundo e o terceiro trimestre. Contudo, a recorrência tende a se dar dentro de 3 a 4 meses pós-parto. Até o presente

momento, não foi identificado nenhum padrão malformativo relacionado à AR na gestação, nem mesmo aumento nas taxas de malformações congênitas, quando comparada a gestações em mulheres híginas. Um trabalho prospectivo com 173 pacientes com AR mostrou não haver diferenças no perímetro cefálico e comprimento dos recém-nascidos (RN) de mães híginas ou com AR. A média do peso de nascimento dos RN de mães com AR foi um pouco mais baixa, em especial naquelas com doença em atividade (3,3kg; DP 0,5 *versus* 3,5kg; DP 0,4: $p = 0,004$). Existe um risco maior de bloqueio cardíaco congênito em RN de mães com AR que têm sorologias positivas para imunoglobulina G (IgG) anti-Ro 52kb, exigindo um monitoramento mais próximo dessas mulheres com vistas a um diagnóstico e manejo precoces nesses casos. A taxa de aborto é de 15% em mulheres com AR, muito semelhante à de mulheres híginas, o que indica que a AR não é um fator de aumento de risco para abortos.^{2,3}

Manejo

Em virtude da melhora clínica da AR durante a gestação, grande parte das mulheres conseguem interromper o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) nesse período, fazendo controle sintomático com analgésicos, como paracetamol e dipirona. O uso de hidroxiquina em doses baixas para AR não apresentam efeitos adversos fetais constatados até o momento. Uma nova medicação anti-reumática, o Liflunomide, apresentou importantes taxas de MF e morte fetal em estudos com animais, sendo a interrupção do seu uso indicada durante a gestação. O uso de AINEs deve ter seu uso controlado durante a gestação de mulheres com AR, pois mesmo não estando relacionados com o aumento do risco de malformações, eles aumentam a chance de fechamento ou estreitamento do ducto arterioso.^{3,4}

ASMA

A asma é a doença respiratória mais frequente entre mulheres em idade fértil, cerca de 70% do total, ocorrendo em torno de 1 a 4% das gestações. A asma caracteriza-se por ser uma doença crônica das vias aéreas superiores, que cursa com obstrução do fluxo aéreo, inflamação e hiper-reatividade brônquica, com episódios de sibilância, dispneia e tosse.^{1,5}

Efeitos materno-fetais

Diversos trabalhos têm sido realizados nas últimas décadas com vistas a esclarecer os efeitos da asma sobre a gestação e vice-versa. Até o momento, os resultados têm sido conflitantes: parte dos trabalhos mostra desfechos desfavoráveis, quando comparados com os grupos-controle, enquanto outros não encontram di-

ferença clínico-estatística significativa. A opinião mais recente dos pesquisadores na área é que grande parte dessas discrepâncias nos resultados ocorra em função das diferenças na otimização do tratamento. Até o momento, não foi evidenciado nenhum efeito sobre a organogênese. Apenas um trabalho de 1998 encontrou essa associação, que não foi confirmada posteriormente por estudos maiores. Acredita-se que durante o episódio de asma, o feto seja exposto aos efeitos deletérios da hipóxia e hipocapnia materna, o que resulta em redução no aporte de O_2 para o mesmo. Diversos trabalhos evidenciaram desfechos fetais desfavoráveis, como aumento da mortalidade perinatal (até duas vezes), prematuridade (até duas vezes, em especial mulheres dependentes de corticoide via oral), baixo peso para idade gestacional, RCIU, taquipneia transitória do RN, hipóxia neonatal, hiperbilirrubinemia e hipoglicemia. Com relação à saúde materna, a prevalência de desfechos desfavoráveis também é maior: pré-eclâmpsia (até duas vezes), hiperêmese gravídica, hemorragia anteparto, placenta prévia, parto cesáreo, oligodrânio e *placenta abruptio*. Está claro que os desfechos gestacionais são afetados positivamente pelo tratamento direto para controle de sintomas e complicações relacionadas à asma, o que foi confirmado em outros trabalhos, que não encontraram associações desfavoráveis em um grupo de gestantes com tratamento otimizado (parece sem sentido a frase). O efeito da gestação sobre a asma é imprevisível, já tendo sido relatadas melhora, piora e do curso inalterado da doença durante a gestação. A multiplicidade de mecanismos fisiológicos e bioquímicos que se alteram na mulher grávida pode agir de maneira positiva ou negativa sobre o curso clínico da asma. De maneira geral, dois terços das pacientes melhoram ou têm seu quadro inalterado (de 58 a 60% das gestantes asmáticas), o restante (20 a 40%) apresenta piora clínica. Algumas evidências sugerem que isso esteja relacionado à severidade da linha de base doença (mulheres com doenças mais graves tendem a ter piores durante a gestação).^{5,6}

Manejo

Não existe contraindicação formal para gestação em mulheres asmáticas. Contudo, o pré-natal dessas pacientes deve ser considerado de alto risco, com vistas a um acompanhamento clínico-obstétrico mais estrito. Sugere-se que mulheres asmáticas sejam revistas a cada 4 a 6 semanas, podendo ter consultas semanais em casos mais graves. As exacerbações tendem a ocorrer no segundo e no terceiro trimestre, com redução significativa das crises nas 4 últimas semanas de gestação e no trabalho de parto. Gestações sucessivas apresentam curso clínico muito similar. Os manejos pré-concepcional, gestacional e pós-parto devem ser otimizados com vistas à diminuição das complicações materno-fetais. Os princípios gerais do tratamento são os mesmo das mulheres não gestantes, uma vez que, medicações com beta-agonistas inalatórios, esteroides inalatórios e teofilina (todas drogas com

escore B-C da *Food and Drug Administration* – FDA) parecem não apresentar aumento nos riscos perinatais em gestantes asmáticas. O uso de corticoide por via oral ainda tem certa associação com aumento da prematuridade, contudo mais estudos precisam ser realizados.^{6,7}

Para maiores detalhes do tratamento de asma na gestação, vide Capítulo 16.

CARDIOPATIAS

As cardiopatias maternas no período gestacional são condições que sabidamente aumentam as taxas de morbimortalidade materno-fetal.* A incidência estimada de doença cardíaca significativa durante a gestação é de ~ 2%, atingindo de 10 a 15%, quando o prolapso mitral é incluído.¹

Efeitos materno-fetais

Os principais riscos maternos associados a cardiopatias durante a gestação incluem:

1. Infecções (endocardites infecciosas ocorrem em aproximadamente 0,005 a 1% dos casos, com uma taxa de mortalidade de 20%), não havendo indicação de antibioticoprofilaxia em parto vaginal de mulheres com valvulopatias.
2. Piora da condição médica preexistente.
3. Arritmia cardíaca.
4. Desenvolvimento de cardiomiopatia.

As principais complicações fetais dizem respeito principalmente ao risco aumentado de RCIU, TPP e abortos. Cabe ressaltar aqui que o uso de anticoagulantes cumarínicos, como a varfarina, está associado a uma síndrome malformativa específica que atinge cerca de um terço dos conceptos expostos no período crítico entre a sexta e a nona semana de gestação. Outras medicações geralmente utilizadas em cardiopatas: anti-hipertensivos, diuréticos, betabloqueadores e antiarrítmicos, devem ser avaliados de forma específica com seus riscos e benefícios devidamente valorizados (vide capítulos específicos).^{1,9}

Conduta

O manejo dessas pacientes deve iniciar-se no período pré-concepcional quando os riscos materno-fetais são explicados, a otimização terapêutica estabelecida e realizados os procedimentos cirúrgicos indicados. Nesse momento, também devem ser desaconselhadas as gestações em mulheres com escores da New York Heart Association (NYHA) classes III e IV, cardiopatia cianótica não corrigida, estenose aórtica severa, hipertensão pulmonar primária, coarctação de aorta, síndrome de Eisenmenger e Marfan pela eleva-

* Mortalidade de aproximadamente 0,4% em gestante com IC classes I e II e 6,8% nas classes III e IV, tornando a gestação não recomendada para estas.

da taxa de mortalidade materna associada. Durante o período gestacional está indicado o acompanhamento pré-natal em centros obstétricos de alto risco, a substituição dos cumarínicos por heparina subcutânea até, pelo menos, à nona semana e a realização de ecocardiofetal com 18 a 20 semanas.^{1,9}

DIABETES MELLITUS

O *diabetes mellitus* (DM) tipo 2 está aumentando rapidamente, e estima-se que na próxima década cerca de 300 milhões de pessoas serão afetadas pela doença. Entre a população de gestantes, o DM constitui-se a condição médica crônica mais prevalente e seus desfechos materno-fetais continuam a ser menos favoráveis, quando comparados com a população não diabética. A frequência dos tipos 1, 2 e gestacional varia bastante entre as populações em função de seu *background* étnico. A associação de DM com desfechos materno-fetais está bem estabelecida, contudo mulheres sem controle glicêmico adequado e índice de massa corporal (IMC) mais alta apresentam um risco maior.^{1,10}

Efeitos materno-fetais

Cerca de 88% das gestações de mães diabéticas resultam em RN vivos e a taxa de eventos adversos variou de 12 a 14%, incluindo: abortos, partos prematuros, natimortos e mortes neonatais e pós-natais. Gestantes diabéticas têm risco aumentado de terem filhos com malformações congênitas maiores (de 70 a 80% do total das malformações) ou menores, com uma frequência estimada de até 10%, principalmente em mulheres com controle glicêmico precário (HbA1C > 30% acima da concentração limite); sendo esse risco até 11 vezes maior do que o da população em geral. As malformações congênitas mais comuns são as cardíacas (até 53%, como defeitos de septo atrioventricular e anomalias de aorta), esqueléticas (27%), sistema nervoso central, tratos gastrintestinal e geniturinário. A sequência de regressão caudal (SRC) caracteriza-se por desenvolvimento incompleto da coluna vertebral (em especial, lombossacral), espinal (levando a dano neurológico) e malformações de membros inferiores. A SRC é cerca de 200 a 400 vezes mais frequentes em filhos de mães diabéticas (60% do total dos casos). A taxa de abortamento entre mulheres diabéticas é de 8,8%, quase dobrando (15,7%) quando se contabiliza esse número apenas entre mulheres com pobre controle glicêmico. A mortalidade perinatal é de 25/1.000 (cerca de 2,5 vezes maior que taxa populacional). A principal causa de mortalidade perinatal são as cardiopatias congênitas. Polidrâmnio ocorre três vezes mais entre diabéticas (9% comparado com os 3% do grupo-controle). Macrossomia é também outro desfecho desfavorável muito frequente neste grupo de risco, ocorrendo entre 40 e 50% das gestações. Mais da metade dos partos (53%) ocorrem por via cesariana, índice bem acima das taxas da população em geral.¹⁰⁻¹²

Manejo

O objetivo inicial e principal é manter os níveis glicêmicos adequados (normoglicemia) no período periconcepcional (da pré-concepção até à oitava semana), no qual a organogênese está ocorrendo. Outra medida concomitante e que deve ser realizada durante todo o primeiro trimestre é a ingestão de ácido fólico. O monitoramento de malformações fetais é realizado por exames bioquímicos (por exemplo, alfafetoproteína), ecográficos (por volta da 20ª semana) e medidas da translucência nucal. O monitoramento do DM materno exige fundoscopia ocular trimestral (ou mensal, se a paciente já apresentar retinopatia), avaliação da função renal a cada consulta (medidas de creatinina, ureia e proteinúria em urina de 24 horas) e medidas glicêmicas a cada 15 dias. Em mulheres com evidência de risco para doença vascular, a avaliação com Doppler se faz necessária. Tudo isso requer uma equipe multidisciplinar e que o pré-natal seja realizado em unidades de alto risco.^{12,13}

Para maiores detalhes de antidiabéticos na gestação, vide Capítulo 18.

EPILEPSIA

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns em mulheres em idade fértil. Estima-se que 7% das pacientes epiléticas engravidem, o que resulta em torno de 0,5% (de 0,15 a 1%) de todas as gestações complicadas pela epilepsia. Cerca de dois terços (63%) das pacientes não apresentam alteração do quadro clínico, e no restante 16% apresentam melhora significativa enquanto 17% piora em relação à linha de base de sua doença (os 4% restantes experimentam episódios de melhora e piora durante a gestação). Muitos fatores influenciam o uso clínico da epilepsia durante a gestação, a saber: queda nos níveis séricos dos anticonvulsivantes (por aumento do volume extracelular e diminuição das proteínas plasmáticas), diminuição da aderência ao tratamento pelo medo de teratogenicidade, estresse psicológico, perda de absorção intestinal, privação do sono e alterações metabólicas. O risco de apresentar uma crise convulsiva durante o trabalho de parto é nove vezes maior do que em relação ao restante da gestação e ocorre em ~ 5% dos casos, o que pode resultar em bradicardia e hipóxia fetal importante.^{1,14}

Efeitos materno-fetais

A epilepsia e as medicações usadas no seu tratamento aumentam os riscos de desfechos materno-fetais desfavoráveis. Crise convulsiva única e isolada parece não produzir efeito maior durante a gestação, contudo *status epilepticus* (1 a 2% das gestações) aumenta significativamente as mortalidades materna e fetal. A mortalidade perinatal é cerca de 1,2 vez maior entre mulheres epiléticas. Além disso, essas gestantes têm maior risco de apresentarem: pré-eclâmpsia, trabalho de parto prematuro, hiperêmese gravídica, partos cesáreos ou instrumentalizados e hemorragia ante e pós-parto. Outras complicações fetais, em mulheres gestantes com epilepsia, são: escore Apgar baixo, maior risco de hemorragia intracraniana, prematuridade, baixo peso e malformações congênitas. Estima-se que o risco de anomalias

fetais seja de 8 a 9% (duas a três vezes o geral da população), tanto em consequência do uso de anticonvulsivantes quanto da própria epilepsia. Sabe-se que todos os anticonvulsivantes têm associação com o aumento de anomalias congênitas e, muitas delas, já com descrição de síndromes específicas (para detalhes, vide Capítulo 13). Os riscos de traumas associados às convulsões raramente causam ruptura de membranas ou descolamento placentário.¹⁴⁻¹⁶

Manejo

O tratamento da epilepsia durante a gestação é particularmente difícil, isso se dá em função da necessidade de se ponderar os potenciais efeitos adversos das drogas anticonvulsivantes sobre o feto e o risco materno-fetal de crises convulsivas sem controle. Contudo, deve ser enfatizado que convulsões sem controle são seguramente mais prejudiciais ao feto do que o risco associado ao uso de anticonvulsivantes, de modo que o tratamento farmacológico otimizado é fundamental para um melhor prognóstico gestacional. A consulta ideal para mulheres epiléticas deve se iniciar no período pré-concepcional, quando o neurologista deverá deixar a paciente com as crises convulsivas controladas, de preferência com monoterapia (menos risco associado). O uso de ácido fólico (para prevenção de defeitos de tubo neural – DTN) deve também ser iniciado nesse período; sabe-se que ele não interfere na eficácia das medicações. Fatores desencadeantes/precipitadores de crises (privação do sono, estresse psicológico, etc.) devem ser identificados e diminuídos. Durante o pré-natal deve ser realizado o monitoramento de malformações congênitas por ecografias morfológicas regulares (em especial, entre a 18ª e a 21ª semana de gestação para investigar DTN). *Todas as drogas anticonvulsivantes (com exceção do ácido valproico), inibidores dos precursores de protrombina, o que resulta em deficiência nos fatores coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X), sendo assim é recomendada uma suplementação materna com 10 mg de vitamina K VO, nas 4 últimas semanas de gestação e prescrição de vitamina K (1 mg) para profilaxia de doença hemorrágica do RN. A droga de escolha deve ser determinada pelas características da paciente, incluindo o tipo de epilepsia e como foi o controle das crises da gestação. A carbamazepina parece ser a melhor escolha, quando possível, pelos seus menores riscos potenciais. A oxcarbamazepina foi a medicação que mostrou menor eficácia no controle das crises. A lamotrigina foi associada a maior número de efeitos adversos e à necessidade de aumento significativo de dose, quando comparada a outras drogas.*¹⁵⁻¹⁷

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o problema médico mais comumente encontrado na gestação, e continua sendo uma importante causa de mortalidade materno-fetal. A HAS acomete cerca de 15% das gestações e responde por quase um

quarto dos motivos de internação antenatal. A hipertensão crônica complica de 3 a 5% das gestações, embora esse percentual tenda a crescer com o número cada maior de mulheres, entre 30 e 40 anos, que desejam engravidar. A chamada hipertensão gestacional, presente entre 6 e 7%, é a que ocorre em gestantes previamente normotensas que apresentam elevação da pressão arterial (PA) a partir da segunda metade de gestação, sem sinais de doença multissistêmica e proteinúria. A pré-eclâmpsia (PE) geralmente ocorre depois das 20 semanas de gestação, sendo uma doença multissistêmica que classicamente cursa com a tríade de hipertensão, edema e proteinúria. A PE complica 5 a 6% de todas as gestações, mas pode chegar até 25% entre mulheres com hipertensão prévia.^{1,18}

Efeitos materno-fetais

A associação entre hipertensão e desfechos desfavoráveis materno-fetais está bem estabelecida; fatores como idade materna avançada, diabetes, nefropatia, obesidade, doenças do tecido conjuntivo e mau controle pressórico prévio pioram o prognóstico. Mulheres hipertensas têm risco maior de cesarianas de emergência (2,4 vezes) e parto instrumentalizado, além de maior ocorrência de hemorragias pós-parto, *placenta abruptio* (6,1%) e eclâmpsia. A mortalidade perinatal também é maior (materna 6,1% e fetal 36,4%), quando comparada a mulheres normotensas. Os riscos fetais são principalmente prematuridade, baixo peso ao nascer, maior necessidade de internação hospitalar, baixo peso para a idade gestacional e baixo escore Apgar no primeiro e no quinto minuto. As taxas de abortamentos espontâneos, entre mulheres hipertensas, e RCIU também são significativamente maiores que em seus controles normais.^{18,19}

Manejo

A avaliação pré-concepcional, quando possível, permite a exclusão de causas secundárias de HAS (por ex., causas renais e endócrinas), controle ótimo da PA, explicação dos riscos de PE e educação da paciente sobre os cuidados de seu tratamento. No acompanhamento pré-natal, o monitoramento da pressão arterial e a pesquisa de proteinúria constituem os pilares principais. O monitoramento ecográfico para identificação de oligodrâmnio e RCIU, associado a eco-Doppler para avaliação de fluxo das artérias uterinas (entre 20 e 24 semanas) completam a avaliação de risco em mulheres hipertensas. A HAS quando tem seu diagnóstico estabelecido, deve ser imediatamente tratada com vistas a reduzir os riscos de hemorragia intracraniana materna. O início de anti-hipertensivos deve ocorrer quando a pressão arterial sistólica (PAS) for maior que 140 a 170 mmHg ou a pressão arterial diastólica (PAD) for maior que 90 a 110mmHg, tendo-se como objetivo manter os níveis pressóricos médios abaixo de 125mmHg (por ex., 150/100 mmHg); com o objetivo de evitar a hipoperfusão placentária. Mudanças dietéticas e repouso não mostraram benefícios para mãe e feto. A droga de primeira linha

continua sendo metildopa, devendo ser evitada apenas em mulheres com história prévia de depressão em razão de aumento no risco de depressão pós-parto. A nifedipina e hidralazina via oral, são as medicações de segunda escolha para gestantes. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina devem ser evitados por serem fetotóxicos, aumentando os riscos de oligodrâmnio, RCIU, contraturas articulares, hipoplasia pulmonar, hipocalvária e displasia renal fetal.^{19,20}

HIPERTIREOIDISMO

A ocorrência do hiper e hipotireoidismo pode, sabidamente, ocasionar efeitos deletérios sobre a gestação, em especial quando não manejados de forma adequada.²¹ A prevalência estimada de hipertireoidismo é de 0,1 a 0,4% das gestações,²¹ sendo a principal causa a doença de Graves (responsável por mais de 90% dos casos).²² O acompanhamento da evolução natural da doença de Graves, durante a gestação, mostrou que há uma exacerbação dos sintomas no primeiro trimestre e no período pós-parto, com relativa melhora na segunda metade da gestação, provavelmente em função de maior tolerância imunológica.²¹ É também descrita uma “síndrome transitória de hipertireoidismo” (com taquicardia, perda de peso, intolerância ao calor) que pode ocorrer em até 3% das gestantes saudáveis e decorre da estimulação por altos níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG) por períodos prolongados.²³ Por causa disso, doença molar (na qual os níveis de hCG estão extremamente elevados) sempre deve ser considerada nos casos de tireotoxicose severa.^{1,24}

Efeitos maternos-fetais

Os resultados de uma gestação com o hipertireoidismo bem manejado são bons, tanto para mãe como para o feto. Contudo, quando isso não ocorre, o risco de complicações aumenta de forma significativa. Os riscos maternos do hipertireoidismo durante a gestação referem-se principalmente à sua descompensação que vai desde tempestade tireotóxica (com mortalidade de até 25%), insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial, até sintomas de palpitação, diarreia e vômitos. Além disso, ocorre aumento significativo do risco de abortamentos, parto prematuro (aproximadamente entre 11 e 25%), *placenta abruptio* e pré-eclâmpsia. Os fetos de mãe hipertireóideas não tratadas apresentam uma taxa maior de baixo peso ao nascimento devido à prematuridade (pequeno para a idade gestacional – PIG), restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e morbidade neonatal maior. Além disso, tireotoxicose neonatal é diagnosticada em aproximadamente 1% das crianças nascidas de mães que tiveram doença de Graves durante a gestação (cujos sintomas pré-natais, vistos após a 25ª semana de gestação, são: aumento dos batimentos cardíofetais acima dos 160 batimentos por minuto, RCIU e bócio fetal). Os índices de malformações congênitas não demonstraram aumento, quando comparados com fetos de mães sem hipertireoidismo.²³⁻²⁵

Conduta

O objetivo do manejo é manter a paciente o mais eutireóideia possível com a menor dose de medicação, pois disso dependem diretamente os resultados da gestação. Dosagens sistemáticas de anticorpo antirreceptor de hormônio estimulador da tireoide – TSH (TRAb, *TSH receptor antibody*) não são mandatórias. O hipertireoidismo tende geralmente a melhorar ao longo da gestação (isso, em geral, se deve à imunossupressão parcial, marcado aumento nos níveis séricos de tireoglobulina (TGB) e perda obrigatória de iodo durante a gravidez). Pacientes gestantes, com doença de Graves ativa, devem ser tratadas exclusivamente com drogas antitireoidianas (a não ser em casos extremos em que a cirurgia seja necessária, deixando para ser realizada preferencialmente no segundo trimestre de gestação).²⁶ Propiltiuracila (PTU) é a droga de escolha, pois é a que tem menor transferência da circulação materna para a circulação fetal e no leite materno, quando comparada com o metimazol ou carbimazol. Além disso, PTU mostrou baixo risco de indução de hipotireoidismo fetal em mãe tratada em relação ao metimazol.^{24,27}

HIPOTIREOIDISMO

A maioria dos casos de hipotireoidismo ocorre por lesão na glândula tireoide, por causas autoimunes, ablação cirúrgica ou radioativa. As causas centrais (hipofisárias e hipotalâmicas) são mais raras. Cerca de 3 a 6% das gestantes são hipotireóideas, no entanto cerca de 1 a 2% já estão recebendo levotiroxina para hipotireoidismo, contudo, ainda não está bem estabelecido o tempo ideal para se detectar e iniciar o tratamento dessas gestantes para se diminuir os efeitos adversos na gestação.^{1,28}

Efeitos materno-fetais

O hipotireoidismo materno está relacionado a um certo aumento no risco de eventos adversos na gravidez, a saber: parto prematuro, até três vezes; abortos espontâneos até 2,5 vezes; morte perinatal até sete vezes; pequeno para idade gestacional até 3,3 vezes; hipertensão arterial na gestação até três vezes; sofrimento fetal e malformações congênitas. Há dados também indicando certo grau de comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) a longo prazo em filhos de mulheres hipotireóideas não diagnosticadas durante a gestação.²⁹ Os trabalhos sugerem que, quando essas pacientes são tratadas e se tornam eutireóideas, os riscos de eventos adversos parecem diminuir.^{26,29} Contudo, o tempo ideal para diagnóstico e tratamento, assim como o nível dessa redução de risco não estão estabelecidos. Outro risco relacionado ao hipotireoidismo é a sua descompensação durante a gestação, cuja consequência mais grave é o coma mixematoso, extremamente raro, mas com taxa de mortalidade aproximada de 20%.^{21,25}

Conduta

A gestante recentemente diagnosticada com hipotireoidismo deve receber de imediato doses plenas de levotiroxina, com a finalidade de normalizar o *pool* de T_4 . Estudos^{28,29} confirmaram, recentemente, que a necessidade de tiroxina aumenta durante a gestação em média 45%; isso ocorre porque o estrogênio eleva a TGB, há acréscimo de volume tecidual e aumento da degradação e transporte do hormônio T_4 pela placenta. Isso exige ajustes de doses precoces no primeiro trimestre de gestação, cuja magnitude varia de acordo com a causa de hipotireoidismo (por ex., 50% na ablação radioativa e 25% na tireoidite de Hashimoto). Mulheres com hipotireoidismo subletalâmico não necessitam ajustes de dose (a reserva de tecido glandular funcional supre as necessidades fisiológicas). Após o parto, as doses devem ser reduzidas dos níveis pré-gestacionais e o hormônio TSH dosado por volta das sexta à oitava semana pós-parto.²⁷

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multifatorial com prevalência de 5 a 100:100.000, sendo mais frequente em mulheres (10:1). Por ser uma patologia que afeta mulheres em idade fértil e aparentemente não afeta a fertilidade pode ser vista com frequência em gestantes, tendo em geral desfechos desfavoráveis (pré-eclâmpsia, prematuridade, RCIU), principalmente quando a doença está em atividade ou a paciente apresenta sorologias positivas para anticorpos antifosfolípidos.^{1,30}

Efeitos materno-fetais

Em um trabalho retrospectivo de 2 anos, que incluiu 600 mil mulheres, o diagnóstico de LES ocorreu em 555, o que apresenta uma prevalência de 0,05%.³¹ Nesse mesmo estudo, foi constatado aumento significativo ($p < 0,001$) de eventos maternos adversos, tais como complicações hipertensivas, doença renal, prematuridade, hemorragia pós-parto e trombose venosa profunda relacionada ao parto. Os desfechos fetais/neonatais também foram estatisticamente desfavoráveis ($p < 0,0001$) por complicações causadas por RCIU, morte neonatal e internação mais prolongada. Molad *et al.* constataram a ocorrência de 17,4% de partos pré-termo, 50% de RCIU, 3,7% de pré-eclâmpsia, 8% de hipertensão arterial gestacional e 20,7% de abortamentos espontâneos em mulheres com LES.³² Sabe-se que a alta atividade da doença durante a gestação eleva para 25% a taxa de perda fetal. A ocorrência de LES neonatal é um dos raros exemplos de transferência de uma doença autoimune da mãe para o feto. Ela se manifesta com o desenvolvimento de doença cardíaca fetal (bloqueio cardíaco congênito) e/ou *rash* cutâneo neonatal, que está diretamente associado à sorologia materna positiva para o anti-Ro/SSA.³³ O aumento de risco de LES neonatal está diretamente

associado ao componente 52kd dos anti-SSA/Ro; que mede a reação inflamatória e subsequente fibrose do nó atrioventricular.³³ O impacto da gestação sobre o LES ainda permanece controverso. Sabe-se que pacientes com quadros leves tendem a ter melhor prognóstico que pacientes com quadros mais agressivos.³² Alguns estudos mostram que há um acréscimo da atividade da doença durante a gestação, enquanto outros indicam não haver alterações, ou então melhora do quadro, não permitindo ainda que se faça um juízo definitivo dessa situação.^{31,32}

Conduta

As gestações em mulheres com LES devem ser monitoradas geralmente, com acompanhamento em unidades obstétricas de alto risco, durante todos os trimestres da gravidez, com o objetivo de elevar a sobrevida fetal e manejar brevemente as agudizações da doença materna. O monitoramento nos níveis de complemento (C3/C4) auxilia no diagnóstico de crise lúpica (atividade da doença). As drogas de escolha para o manejo das exacerbações da doença são os glicocorticoides; estes quando usados em doses adequadas (por ex., prednisona 60 mg/dia) parecem não apresentar efeitos adversos fetais, como malformação ou RCIU. Devem ser evitadas as drogas citotóxicas muito usadas fora da gestação, pelos potenciais efeitos adversos descritos melhor em capítulo específico.^{1,30,32}

NEFROPATIA

A perda de função renal em mulheres em idade fértil tem diversas etiologias (DM, LES, glomérulo, nefrite crônica, esclerodermia, nefropatia de refluxo), tendo cada uma delas um comportamento particularizado, no período gestacional, que pode variar desde a melhora da nefropatia até um alto risco de agravamento do quadro. De maneira geral, mulheres com doença renal têm maior frequência de eventos adversos fetais (18,2% *versus* 9,5%) e maternos (13,7% *versus* 4,3%), quando comparadas com mulheres sem doença renal. Para tanto, é de suma importância identificar fatores de risco preveníveis e definir a patologia de base, com vistas à otimização terapêutica e definição acertada dos riscos.^{1,33}

Riscos materno-fetais

Sabidamente, mulheres nefropatas têm menor fertilidade. O risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia nessas mulheres está bastante aumentado, cerca de 7,2 vezes em relação aos seus controles normais. De maneira geral, a gestação parece não agravar a história natural da doença (talvez uma exceção de nefropatia por IgA, glomeruloesclerose focal, glomerulonefrite proliferativa e nefropatia por refluxo). Mulheres com diagnóstico de pancreatite nodosa renal, ou esclerodermia, devem ser desaconselhadas a engravidar pelos

riscos materno-fetais já estabelecidos para essas condições. Mulheres com doença renal mostram maiores índices de trabalho de parto prematuro (até 7,9 vezes maior), trabalho de parto distensional (3,6 vezes maior) e cesariana (até 3,1 vezes). Filhos de gestantes nefropatas têm risco maior de nascerem pequenos para a idade gestacional (5,3 vezes) e com Apgar no quinto minuto < 7 (3,9 vezes). Os riscos de RCIU e mortalidade perinatal também se encontram elevados, reforçando a associação desfavorável entre gestação e nefropatia.^{33,34}

Conduta e manejo

Idealmente, a melhor conduta seria otimizar as condições clínicas da paciente pré-concepcionalmente e restringir a gestação às mulheres com Creatinina (Cr) $< 2,0$ e ausência de HAS (PAD < 90 mmHg), uma vez que a gestação e Cr $> 3,0$ apresenta um risco maior de complicações maternas maior do que a chance de uma gestação bem sucedida. Durante o pré-natal, as pacientes devem ter consultas a cada 2 a 4 semanas para revisão clínica e monitoramento da função renal (creatinina, ureia, proteinúria de 24 horas) e controle ótimo da PA até 32 semanas. Após a 32ª semana, o intervalo das consultas é reduzido, devendo ser de preferência realizadas semanalmente. A triagem regular para bacteriúria assintomática é fundamental e deve ter tratamento imediato, quando da realização do diagnóstico.^{1,33,34}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koren, G. Maternal-fetal Toxicology – A Clinical Guide. New York: M. Dekker Inc, 1994.
2. Salomonsson S, Dorner T, Theander E, Bremme K, Larsson P, Wahren-Herlenius M. A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis Rheum*, 2002, 46:1233-1241.
3. Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger PM. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63:1212-1217.
4. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1997, 23:195-212.
5. Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184:90-96.
6. Hanania NA, Belfort MA. Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Med*, 2005, 33:S319-S324.
7. Namazy JA, Schatz M. Treatment of asthma during pregnancy and perinatal outcomes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005, 5:229-233.
8. Mazhar SB, Gul-e-Iron. Fetomaternal outcome in pregnancy with cardiac disease. *J Coll Physicians Surg Park*, 2005, 15:476-480.
9. Head CE, Thorne SA. Congenital heart disease in pregnancy. *Post Med J*, 2005, 81:292-298.
10. Martinez-Frias ML, Frias JP, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabet Med*, 2005, 22:775-781.
11. Nazer Herrera J, Garcia Huidobro M, Cifuentes Oralle L. Congenital malformations among offspring of diabetic women. *Rev Med Chil*, 2005, 133:547-554.

12. Dunne F. Type 2 diabetes and pregnancy. *Seminars Fetal Neonatal Med* 2005, 10:333-339.
13. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med*, 2003, 20:734-738.
14. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology*, 2006, 66:354-360.
15. Katz O, Levy A, Wiznitzer A, Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2006, 19:21-25.
16. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47:186-92.
17. Karnad DR, Guntupalli KK. Neurologic disorders in pregnancy. *Crit Care Med*, 2005, 33:S362-S371.
18. Vigil-DeGarcia P, Lasso M, Montufar-Rueda C. Perinatal outcome in women with severe chronic hypertension during the second half of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004, 85:139-144.
19. Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Henders on-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *MSA*, 2005, 182: 332-335.
20. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. *Heart*, 2004, 90:1499-1504.
21. Almeida CA, Vieira Neto L, Costa SM, Buescu A, Vaisman M. Hipertiroidismo por doença de Graves durante a gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2005, 27:263-267.
22. Pinheiro AT, Costa RAA, Abbade JF, Magalhães CG, Mazeto GMFS. Hyperthyroidism during pregnancy: maternal-fetal outcomes. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2008, 30:452-458.
23. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum Human Chorionic Gonadotropin Concentrations Greater than 400,000 IU/L Are Invariably Associated with Suppressed Serum Thyrotropin Concentrations. *Thyroid*, 2009, 19:863-868.
24. Lazarus JH, Kok andi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endoc*, 2000, 53:265-278.
25. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004, 18:267-288.
26. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:S1-S47.
27. Anselmo J, Cao D, Karrinson T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA*, 2004, 292:69- 695.
28. Glinoe D. Management of hypo- and hyper-thyroidism during pregnancy. *Growth Hormone IGF Research*, 2003, 13:S45-S54.
29. Gärtner R. Thyroid diseases in pregnancy. *Curr Opin Obst Gynecol*, 2009, 21:501-507.
30. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid*, 2005, 15:60-71.
31. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, Sheikh RA, Gilbert WM. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med*, 2001, 10:91-96.
32. Molad Y, Brokowski T, Monselise A, Ben-Haroush A, Sulkes J, Hod M, Feldberg D, Bar J. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus*, 2005, 14:145-151.
33. Askanase AD, Friedman DM, Copel J, Dische MR, Dubin A, Starc TJ, Katholli MC, Buyon JP. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro – SSB/La antibodies. *Lupus*, 2002, 11:145- 151.
34. Fink JC, Schwartz SM, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO. Increased risk of adverse maternal and infant outcomes among women with renal disease. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 1998, 12:277-287.
35. Fischer MJ, Lehnerz SD, Hebert JR, Parikh CR. Kidney disease in an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43:415-423.

RADIAÇÃO

DIEGO FRAGA PEREIRA

DEFINIÇÕES

Para melhor compreender os efeitos reprodutivos das radiações, antes é necessário conhecer alguns conceitos referentes à dosagem. A quantidade de radiação a que um corpo é exposto, a dose absorvida e o efeito biológico relativo são conceitos diferentes.

O roentgen (R) é a unidade de medida da quantidade de radiação a que um corpo é exposto. É dada pela quantidade de radiação gama ou X suficiente para produzir um statCoulomb de carga em 1 cm³ de ar a 0°C e ao nível do mar (no Sistema Internacional – SI: C/kg).¹

A dose absorvida, medida em rad, é a quantidade de radiação, independentemente da natureza, que deposita uma energia equivalente a 100 ergs por grama de meio absorvedor. Já no Sistema Internacional é medida em Gray (Gy); sendo 1 rad = 0,01 Gy.¹

A dose equivalente, medida em rem, é a quantidade de radiação ionizante que vai promover o mesmo efeito biológico que 1 R de raios X ou gama. Já no Sistema Internacional, é medida em Sievert (Sv); sendo 1 rem = 0,01 Sv.¹

O efeito biológico relativo (RBE) é uma relação entre a dose absorvida de energia e sua eficácia em causar danos biológicos (dose equivalente); sendo expressa pela relação: RBE = 1 rad/1rem.¹

O Curie (Ci) mede a atividade de um material radioativo, no qual se produz de $0,37 \times 10^{11}$ desintegrações nucleares por segundo. No SI é usado o becquerel (Bq); sendo 1 Ci = $0,37 \times 10^{11}$ Bq.¹

MECANISMO DE AÇÃO

A radiação ionizante pode agir nas células e tecidos do corpo de duas maneiras: pelo efeito direto, que consiste na alteração estrutural do átomo pela adição de energia e consequente ionização, liberando um elétron livre; e do efeito indireto. Este é provocado pela ionização da água intracelular, levando à formação de radicais livres ($\text{OH}\cdot$, $\text{H}\cdot$, $\text{H}_2\cdot^+$ e peróxido de hidrogênio), os quais são compostos altamente reativos que atacam moléculas vizinhas.¹

Segundo Smith, os efeitos da radiação ionizante podem ser divididos em duas classes: os efeitos determinísticos e os estocásticos. Os determinísticos resultam em perda de função tecidual e, geralmente, possuem um limiar a partir do qual os efeitos deletérios superam a capacidade dos mecanismos autorreparadores. Já os efeitos estocásticos são modificações aleatórias, em algum componente da célula, que não causam morte celular nem impedem a célula de se reproduzir, estando associados ao aparecimento de tumores e transmissão de mutações aos descendentes, desde que as alterações ocorram em células reprodutivas. Os efeitos estocásticos não são dose-dependentes^{1,2}.

SUSCETIBILIDADE

O período pré-implantação é aquele no qual o embrião é menos sensível à radiação. Nos primeiros 14 dias, o efeito mais comum é a falha na implantação do embrião, ou não haver manifestações (lei do tudo ou nada). Na organogênese (até 8 semanas), o sistema nervoso central é bastante suscetível ao efeito teratogênico da radiação ionizante. Da oitava até a décima quinta semana de gestação se estabelece um período muito sensível à radiação, estando as células da haste neuronal sujeitas a maiores danos em decorrência de uma alta atividade mitótica (se houver exposição a doses elevadas, existe alto risco de retardo mental). A partir da 16ª até a 25ª semana há uma diminuição da sensibilidade do sistema nervoso central (SNC) e de muitos outros órgãos. Após a vigésima quinta semana gestacional, o SNC torna-se bem pouco suscetível a malformações fetais e as anomalias funcionais são pouco prováveis.^{2,3}

RADIODIAGNÓSTICO

Métodos radiodiagnósticos não apresentam potencial teratogênico comprovado. Eles geralmente envolvem doses de radiação entre 0,02 e 5 rad. Portanto, do ponto de vista clínico, o mais importante é determinar o efeito das radiações com dose abaixo de 5 rad. Segundo o U.S. National Council on Radiation Protection, exposições abaixo desse limiar não apresentam um potencial teratogênico maior do que os outros riscos da gravidez. Existe o consenso de que nenhum método radiodiagnóstico deve ser negado à mulher só porque ela estar grávida, entretanto, é preferível que o diagnóstico seja feito por outros métodos que não envolvam o uso de radiações ionizantes, se possível⁴⁻⁶ (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 – Exposição fetal média em vários procedimentos radiodiagnósticos (mrad)*.

	Suécia 1977	EUA 1980	Reino Unido 1986	Itália 1987	Brasil 1999
Cabeça, seios da face	< 1	< 0,01	< 1	< 1	< 1
Coluna vertebral		128		227	
Coluna dorsal	< 100	0,6	< 1	< 1	1
Coluna lombar	620	408	346		
Região lombossacra	180	639		385	80
Ombro, clavícula	< 1	< 0,01		< 1	< 1
Braço	< 1				
Pelve	190	194	165	238	
Bacia e fêmur	370	128		51	50
Fêmur (dois terços inferiores)	50				
Perna e joelho	< 1				
Torax	< 5	0,06	< 1	< 1	< 1
Abdome	200	263	289	233	70
TGI superior	56	48	360	151	
Intestino delgado	180				
Enema baritado	700	822	1.600	1.534	
Colecistografia, colangiografia	24	5	60		1
Urografia (IVP)	880	814	358	505	
Pielografia retrógrada	800				60
Uretrocistografia	1.500				
Pelvimetria	460				
Abdome (obstétrico)	150				
Histerossalpingografia	590				
Angiografia cerebral	< 10				
Mamografia		**			
Dentária (exposição única)	0,01				

Adaptado de Bentur Y, 2001 e Bacelar A, et al, 1999.

*A dose fetal é considerada equivalente à dose uterina ou ovariana.

**Não computado, mas considerado desprezível, uma vez que a dose absorvida pelos seios é muito baixa (212 a 766 mrad).

Tabela 2 – Exposição fetal durante tomografia computadorizada*.

Exame	Dose fetal (mrad)
Tórax	30
Tórax /Abdome	450
Abdome	240
Abdome/pelve	640
Pelve	730

Adaptado de Bentur Y, 2001 e Bacelar A, et al, 1999.

*A dose fetal é considerada equivalente à dose ovariana.

RAIOS X

Doses abaixo de 5 rad não apresentam risco. A maioria dos estudos que investigaram a possibilidade de efeitos em nascimentos humanos não encontrou aumento na incidência de anomalias.⁷

O raio X é uma classe de energia eletromagnética de pequeno comprimento, com onda forte o suficiente para alterar a estrutura atômica de materiais expostos e convertê-los em sua forma ionizada. É usado em diagnósticos por imagem e no tratamento de diversas doenças. A exposição a doses iguais ou menores que 5 rad (as doses terapêuticas ou diagnósticas dificilmente ultrapassam esse número) não está associada a risco aumentado de malformações.⁴

Em animais, exposições entre 10 e 20 rad não resultaram em aumento da incidência de microcefalia ou outras anomalias. A maioria dos estudos que investigaram a possibilidade de efeitos adversos em nascimentos humanos precedidos de exposição gestacional não encontrou nenhuma indicação de aumento na incidência de malformações⁵⁻⁷ (Tabela 3).

Alguns estudos associam a exposição intrauterina ao raio X ao aumento do risco relativo de desenvolver câncer infantil e leucemia em até 40%.⁸

Sobre a exposição ocupacional: um estudo com 9.208 gravidezes de 6.730 radiologistas (pais e mães) não demonstrou aumento no risco de malformações nas crianças. Entretanto, houve maior incidência em relação às anomalias cromossômicas (deletérias) e ao câncer infantil nas crianças cujos pais foram expostos.⁹

RADIONUCLÍDEOS

Os efeitos reprodutivos adversos dos radionuclídeos dependem do tipo de substância e da dose. A dose máxima de exposição durante toda a gravidez não deve ultrapassar 1 rem.¹⁰

Tabela 3 – Radiações ionizantes e malformações.

Malformações	Dose estimada	Idade gestacional pós-concepção e aumento no risco
Microcefalia	≥ 20 Gy	8 – 15 semanas
Retardo mental	0,06 – 0,31 Gy	8 – 15 semanas ^a
	0,25 – 0,28 Gy	16 – 25 semanas ^a
	> 0,5 Gy	8 – 15 semanas ^b
Redução de QI	0,1 Gy	8 – 15 semanas
Outras malformações (genitais, olhos)	≥ 0,20 Gy	3 – 11 semanas

Adaptado de Bacelar A, et al, 1999.

^a Estimada por Otak *et al.*

^b Estimada por Miller *et al.*

Os elementos possuem um número fixo de prótons que representam o seu número atômico e um número variável de nêutrons. Os mesmos elementos, com números diferentes de nêutrons, são chamados de isótopos e cada um deles é um nuclídeo. Alguns desses átomos têm nêutrons em falta ou em excesso, o que deixa seus núcleos instáveis, sendo chamados radionuclídeos. Estes, por sua vez, desintegram-se espontaneamente, emitindo várias formas de energia, como as radiações alfa (núcleo de hélio de baixa penetrância), beta (elétrons nucleares) e gama (fótons de alta penetrância). Os radionuclídeos apresentam pouca toxicidade, quando usados externamente, mas podem ser extremamente tóxicos, se ingeridos.¹

Rádio

É um metal alcalino terroso, naturalmente radioativo, incluindo nucleotídeos com número atômico 88 e pesos atômicos de 213 a 230; sendo o rádio-226 o mais abundante no ambiente. A maioria dos nucleotídeos emite partículas alfa, mas alguns emitem radiação beta. Como outras fontes de radiação, exposições a quantidades significativas de rádio provavelmente aumentam a incidência de determinados cânceres e leucemias mieloides.¹¹ Alguns estudos sugerem que a exposição a doses elevadas de radiação por rádio depositado internamente reduza a fertilidade ou induza à esterilidade.¹² Há poucos casos de exposição gestacional ao rádio e as mesmas geralmente ocorreram após 24 semanas, resultando em nascimentos normais.¹² Não foi encontrado estudo adicional sobre os efeitos reprodutivos da exposição ao rádio.

Radônio

É um gás nobre inodoro, incolor, insípido, inerte e grande emissor de radiação alfa. Sua exposição ambiental é proveniente de materiais de construção, do solo, da água e do gás doméstico. O risco aumentado de câncer de pulmão foi claramente documentado em trabalhadores de minas de urânio.¹³ Não foi observado aumento dos efeitos teratogênicos em ratos expostos a uma dose 10.000 vezes a exposição ambiental.¹⁴ Os padrões de concentração de radônio não devem ultrapassar 8 pCi/L. Novos estudos devem ser realizados para determinar os efeitos reprodutivos da exposição a esse gás.

Iodo radioativo

É usado no tratamento de hipertireoidismo, câncer de tireoide e de próstata. A tireoide do feto tem mais afinidade aos iodetos do que a da mãe e começa a absorver e incorporar iodetos a partir da décima semana de gestação. Uma dose fracionada de mais de 12,2 mCi é capaz de destruir a tireoide do feto. Não há relatos de efeito deletério imediato em doses usadas em diagnóstico com iodo radioativo, mas existe uma possibilidade teórica de indução de carcinoma de tireoide no concepto.¹⁵

Filhos de pacientes submetidas à ablação da tireoide, usando o I¹³¹ não apresentam, em sua grande maioria, aumento na incidência de anormalidades.¹⁶ Alguns dados sugerem também que a taxa de aborto espontâneo pode aumentar durante os primeiros 12 meses após o tratamento com iodo radioativo.¹⁶ Assim, há uma recomendação para que as mulheres submetidas a esse tratamento evitem engravidar por, pelo menos, 1 ano após o fim do mesmo, para que permita a excreção de todo radionuclídeo residual e também para que haja uma estabilização dos hormônios tireoidianos.¹⁵

Há relato de caso envolvendo o uso de I¹³¹ em dose elevada, durante a primeira semana de gravidez, com indução de aborto espontâneo ocorrido com 8 semanas de gravidez. Exposições elevadas a I¹³¹ também estão associadas a partos prematuros.¹⁶

Durante o período de lactação, a glândula mamária utiliza grande quantidade de íons iodeto. Assim, recomenda-se a suspensão da amamentação, em caso de administração de iodo radioativo, durante o período de lactação.¹⁷ O retorno à amamentação é permitido após os testes no leite, de radioatividade residual, apresentarem níveis seguros.

Ultravioleta

O ultravioleta não penetra no útero e não possui efeitos teratogênicos. A luz ultravioleta é uma radiação eletromagnética, de amplo espectro, encontrada na luz solar e em algumas fontes artificiais. As de comprimento de onda mais longos são necessárias

para a síntese endógena da vitamina D e induzem uma proliferação dos melanócitos na pele, resultando num escurecimento da mesma. Os raios de comprimento de onda mais curtos são viricidas, bactericidas, mutagênicos e cancerígenos, sendo usados comercialmente como esterilizadores. Algumas formas de radiação ultravioleta têm uso fototerapêutico para o tratamento das doenças, geralmente da pele (tratamento com luz azul em neonatos com bilirrubinemia).

A radiação ultravioleta não pode penetrar no útero e não houve nenhuma documentação do desenvolvimento de toxicidade relacionada a essa forma de energia eletromagnética.¹⁸

Bronzeamento artificial

Há relato de três pacientes, cujos filhos nasceram com defeitos de fechamento de tubo neural e que haviam sido expostas a bronzeamento artificial durante as primeiras semanas de gravidez.¹⁹ Embora possa ter ocorrido um efeito teratogênico devido a hipertermia, ou a diminuição sérica do folato pela ação dos raios ultravioleta (UV) pelo equipamento de bronzeamento, não há comprovação do aumento de risco para defeitos do tubo neural. Informamos que a suplementação máxima de carotenos admitida pela DFA é de 8.000 unidades diárias e os aceleradores de bronzeamento orais devem ser evitados, pois há evidências de serem carcinogênicos.²⁰

Radar

Os estudos sobre a exposição a ondas de radar são insuficientes. O radar usa radiação não ionizante para gerar sinais que serão irradiados e refletidos em um objeto, de tal maneira que sua escala e rolamento podem ser calculados. Há um estudo epidemiológico da década de 1960 relatando uma incidência mais elevada à exposição ao radar entre os pais de crianças com síndrome de Down (8,8%), comparada com a incidência de exposições relatadas ao radar entre homens com crianças normais (3,3%).²¹ Não foram encontrados estudos subsequentes para dar suporte à associação relatada.

Ressonância magnética

Por ser não ionizante, a ressonância magnética não causa efeitos reprodutivos adversos.⁵ Ressonância magnética é uma técnica de diagnóstico que usa radiações de campo magnético, variando de 30 a 70 mT e radiofrequência conhecidas. Evita-se o uso dessa técnica nos pacientes com implantes metálicos, como alguns dispositivos contraceptivos intrauterinos. Estudos indicam que exames nos segundo e no terceiro trimestre não aumentam a incidência de anomalias

na gravidez ou problemas de audição nas crianças, embora o número de casos com segmento a longo prazo fosse pequeno. Foi feito um estudo em ratos, os quais tiveram exposição contínua a um campo magnético de estática de 30 mT, a fim de simular as exposições de uma gestante que trabalhe com a ressonância magnética. Como resultado, houve um ligeiro aumento na perda fetal, mas a incidência de malformações não aumentou. Um estudo realizado, aplicando-se um questionário a trabalhadores de ressonância magnética, não descobriu indicações que a exposição a esses campos magnéticos tivesse efeitos adversos na fertilidade ou no peso de nascimento da criança. Uma avaliação em homens que trabalham com exposição a campos magnéticos não mostrou nenhuma associação com anormalidades do sêmen. Como essa técnica não apresenta ionização da espécie química, a ressonância magnética não causa efeitos reprodutivos adversos.¹⁵

Radiação eletromagnética

A radiação eletromagnética só possui efeitos reprodutivos através da hipertermia, quando a exposição é tão prolongada e intensa que eleva a temperatura corporal. Normalmente, somos expostos a campos magnéticos, como fios de alta tensão, fornos de micro-ondas, satélites, transmissões de rádio/TV ou telefone celular e exposições médicas. Estudos em animais expostos a campos elétricos de baixa frequência, não revelaram aumento de malformações e/ou problemas reprodutivos. Estudos experimentais indicam que só quando a exposição a campos eletromagnéticos causa aumento da temperatura corporal, torna-se possível observar efeitos teratogênicos nesse tipo de exposição.⁵ Entretanto, para tais temperaturas serem atingidas, as exposições devem ocorrer acima do permitido pelos protocolos de IEEE. Em níveis abaixo dos estabelecidos, tanto a exposição de pais a RFEMF como a exposição crônica de gestantes não ofereceram evidências sobre o aumento do potencial teratogênico.²² Um estudo em perspectiva detalhado (n = 2.967), que incluiu o uso de monitores pessoais para medir a exposição aos campos eletromagnéticos para avaliar a possível relação do baixo peso ao nascer e do retardo no crescimento fetal com uso de camas eletricamente aquecidas (cobertores elétricos e as camas d'água aquecidas) durante a gravidez, não encontrou a evidência de um aumento significativo no risco. Entretanto, há alguns relatórios associando o aumento de abortos espontâneos ao uso de camas aquecidas e aquecedores de teto.²³

O uso de aparelhos celulares, monitores de televisão ou computador, entre outros aparelhos domésticos, não foi relacionado ao aumento da taxa de malformações. No entanto, são necessários maiores estudos para elucidar os reais efeitos reprodutivos desses aparelhos.¹⁵

Estudos não apresentaram evidências de que viver próximo a torres de alta tensão aumente a incidência de malformações. Foi relatada uma associação entre o diagnóstico de leucemia linfoblástica infantil aguda e o uso de máquinas de costura elétricas durante a gravidez.¹⁵

Ressaltamos que *guidelines* estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em acordo com o Comitê Internacional da Radiação Não Ionizante, não indicam restrições à exposição ocupacional de gestantes a campos eletromagnéticos.

Laser

Mais estudos são necessários para revelar o real potencial teratogênico do *laser*. O laser consiste num conjunto de fótons com o mesmo nível de energia, que deixam o átomo na mesma direção e fase, podendo ser enviado num pulso contínuo, simples ou numa série de pulsos. Possui diversas aplicações médicas: cirurgia, procedimentos oftalmológicos, vaporização de tumores, entre outros.¹

É capaz de lesar os tecidos diretamente ou pela elevação da temperatura. A magnitude do dano depende não apenas do tipo de *laser* envolvido e sua força, mas também da duração da exposição.¹

Estudos em ovelhas mostraram que cirurgias fetais endoscópicas a *laser* deixam menos sequelas do que as técnicas tradicionais. Ratos albinos expostos a laser infravermelho tiveram um número aumentado de mortes pré-implantação, além de problemas na formação óssea. Mais estudos são necessários para revelar o real potencial teratogênico do *laser*.¹⁵

Radiação cósmica

Apesar do aumento das exposições à radiação ionizante em viagens aéreas, não foram encontradas referências a efeitos teratogênicos por radiação para esse tipo de exposição. O interesse pela exposição de gestantes à radiação cósmica e àquela proveniente de partículas energéticas solares tem início quando, em 1961, o Programa de Transporte Supersônico é proposto pelos Estados Unidos.²⁴

Em viagens aéreas, a tripulação é exposta à radiação de origem cósmica, a qual segundo a experiência, envolvendo cálculos para saber o nível de radiação ionizante em diferentes profundidades em tecidos, indica mesmo nível de radiação em todas as profundidades. Assim, o limite estabelecido pela Comissão Internacional de Proteção Radiológica para dose ocupacional não é válido, uma vez que tal limite supõe que a dose de radiação ionizante à qual o feto está exposto é metade da dose na superfície do abdome da mãe.²⁰

Para um viajante ocasional, o impacto na gravidez da exposição à radiação cósmica durante o voo chega a ser desprezível, mas não estão protegidas as exposições que podem ser provocadas quando ocorre alguma explosão de alta intensidade no sol. Já os membros de tripulações; que atualmente são tidos como trabalhadores de radiação, e outras pessoas que se utilizam geralmente da aviação para transporte, estão sujeitos a exposições

que excedem os atuais valores recomendados. Sendo assim, devem ter uma mudança em sua frequência de trabalho. A atual diretriz europeia para proteção contra a radiação requer que a exposição, em tripulação, à radiação cósmica seja avaliada em caso de exceder 1 mSv/ano. Assim, é recomendada a avaliação do risco-benefício para gestantes que devem utilizar transporte aéreo.¹⁵

ULTRASSOM

A exposição diagnóstica ou terapêutica com frequência menor que 110 mW não apresenta aumento de risco. O ultrassom, apesar de não ser uma forma de radiação e sim uma onda mecânica, foi incluído neste capítulo por ser amplamente usado em diagnóstico e substituir o raio X em exames obstétricos. Durante um exame de ultrassom, parte da energia é refletida e parte é absorvida, causando aumento de temperatura. O aumento teórico é de menos de 1°C a 2 cm de distância da fonte. A onda sonora também pode, por si só, lesar o tecido. No entanto, nenhum desses efeitos ocorre com a intensidade utilizada em ultrassonografia diagnóstica.²⁵

O American Institute of Ultrasound in Medicine concluiu, em 1982, que não existe efeito biológico significativo, quando é utilizada frequência menor que 100 mW/cm². O ultrassom terapêutico envolve maiores intensidades de energia e, devido a possível hipertermia, deve ser evitado durante a gravidez.^{15,25}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Garcia EAC. Dosimetria das Radiações. In: Biofísica. 1ed São Paulo: Sarvier, 2002, p. 341-351.
2. De Santis M, Di Gianantonio E, Straface G, Cavaliere AF, Caruso A, Schiavon F et al. Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis: a review of literature. *Reprod Toxicol*, 2005, 20(3):323-9.
3. Kinlen LJ, Acheson ED. Diagnostic irradiation congenital malformations and spontaneous abortion. *Br J Radiol*, 1968, 41:648-654.
4. Roman E, Doyle P, Ansell P, Bull D, Beral V. Health of children born to medical radiographers. *Occup Environ Med*, 1996, 53(2):73-79.
5. Bentur Y. Ionizing and nonionizing radiation. In: Koren, Gideon (MD). *Maternal Fetal Toxicology. A clinican's guide*. 3rd ed. Revised and expanded. New York: Marcel Dekker, 2001, p. 603-651.
6. Bacelar A, Pinto ALA et al. Pacientes em período de gestação e o uso de radiações ionizantes. *Rev Bras Med*, 1999, 56 (3):154-158.
7. Health & Safety Commission. *Ionizing Radiations Regulations*, London: HMSO, 1985.
8. Lowe SA. Diagnostic radiography in pregnancy: risks and reality. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2004, 44:191-6.
9. Roman E, Doyle P, Maconochie N et al. Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study. *BMJ*, 1999, 318:1443-50.
10. Von ZC, Tempel K. Transplacental transfer of radionuclides. A review. *Zentralbl Veterinar Med A*, 1998, 45:581-90.

11. Cuzick J. Radiation-induced myelomatosis. *N Engl J Med*, 1981, 304:204-10.
12. Schieve L.A, Davis F, Roeske J. et al. Evaluation of internal alpha-particle radiation exposure and subsequent fertility among a cohort of women formerly employed in the radium dial industry. *Radiat Res*, 1997, 147:236-44.
13. Edling, C. et al. Radon in homes a possible cause of lung cancer. *Scand J Work Health Environ*, 1984, 10:25-34.
14. Cross, F.T. A review of experimental animal radon health effects data. NTIS (National Technical Information Service) Report/DE91-016710, 1991.
15. Reproductive Toxicology Center. Disponível em: www.reprotox.org
16. Smith MB, Xue H, Takahashi H, Cangir A, Andrassy RJ. Iodine 131 thyroid ablation in female children and adolescents: long-term risk of infertility and birth defects. *Ann Surg Oncol*, 1994, 1:128-31.
17. Robinson PS, Barker P, Campbell A. Iodine-131 in breast milk following therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 1994, 35:1797-801.
18. Lapunzina P. Ultraviolet light-related neural tube defects? *Am J Med Genet*, 1996, 67:106.
19. Heynick, L.N., Merritt, J.H. Radiofrequency fields and teratogenesis. *Bioelectromagnetics*, 2003, 24 (6):S174-86.
20. Robert, E. Teratogen update: electromagnetic fields. *Teratology*, 1996, 54(6):305-13.
21. Sigler AT, Lilienfeld AM, Cohen BH, Westlake JE. Radiation exposures in parents of children with mongolism (Down's syndrome). *Johns Hopkins Hosp Bull*, 1965, 117:374-399.
22. Juutilainen J. Developmental effects of electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 2005, Suppl 7:S107-15.
23. Bracken MB, Belanger K, Hellenbrand K et al. Exposure to electromagnetic fields during pregnancy with emphasis on electrically heated beds: association with birthweight and intrauterine growth retardation. *Epidemiology*, 1995, 6:263-70.
24. Rafsson V, Olafsdottir E, Hrafnkelsson J, Sasaki H, Arnarsson A, Jonasson, F. Cosmic radiation increases the risk of nuclear cataract in airline pilots: a population-based case-control study. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123 (8):1102-5.
25. Abramowicz, JS. Ultrasound contrast media and their use in obstetrics and gynecology. *Ultrasound Med Biol*, 1997, 23:1287-98.

DEFEITOS CONGÊNITOS DE ORIGEM MECÂNICA

ALBERTO MANTOVANI ABECHÉ
CAROLINE VIEIRA PINHEIRO
LUIZA SCHVARTZMAN

O conceito está sujeito a alterações mecânicas intrauterinas que podem desfavorecer seu desenvolvimento adequado, provocando os defeitos congênitos. O conceito de defeitos congênitos relacionados, por exemplo, à pressão, é antigo conhecido dos estudiosos da medicina. Hipócrates, Aristóteles e teratologistas do século XIX já associavam a pressão anormal, exercida na região do útero grávidico, a uma causa do que chamavam “monstruosidade”.¹

No presente capítulo, abordaremos alguns dos problemas mecânicos que podem permear o processo gestacional e as possíveis alterações causadas no embrião-feto.

TRAUMA NA GESTAÇÃO

A incidência de eventos traumáticos ocorridos com mulheres no período de gravidez tem sua avaliação prejudicada, pois grande parte não chega aos hospitais ou aos serviços de emergência obstétricos, por serem considerados pequenos/leves, ou por ocorrerem em momento precoce na gestação, sem que esta tenha sido sequer constatada, ficando suas repercussões ignoradas. Estima-se, contudo, que cerca de 6 a 7% das gestantes sofram algum tipo de trauma durante a gravidez.^{1,2}

Os traumas mais comuns ocorrem no último trimestre de gestação, em mulheres com idade média de 25 anos. Dentre os traumas sofridos pela gestante, os mais rotineiros referem-se a acidentes de trânsito (colisões de veículo e atropelamento), acidentes de trabalho, eventos domésticos, quedas e agressão.

Alguns autores propõem que a gestante tenha uma propensão a acidentes por razões como a alteração de sua compleição física, que dificulta sua movimentação e afeta sua rápida resposta (reflexa) aos perigos iminentes.^{1,2}

Revisar a anatomofisiologia da gestante é fundamental para o entendimento das possíveis repercussões do evento traumático para ela e para o feto; não sendo o objetivo primário deste manual, relacionamos a seguir alguns aspectos importantes:

- Útero está intrapélvico até a 12ª semana, quando começa a invadir a cavidade peritoneal. Na 20ª semana alcança a cicatriz umbilical e entre a 34ª e a 36ª alcança o rebordo costal. Nas duas últimas semanas, a cabeça fetal se encaixa na pelve.
- No primeiro trimestre, o útero tem parede espessas, e é protegido pelos ossos da pelve. No segundo trimestre, o feto é protegido pela grande quantidade de líquido amniótico. No terceiro trimestre, o útero apresenta paredes mais finas.

MECANISMOS DE TRAUMA:¹⁻⁴

Trauma fechado

Pode ocorrer trauma direto ao feto ou indireto, por compressão súbita, desaceleração, efeito de contragolpe ou cisalhamento, que resultam em descolamento de placenta. O uso do cinto de segurança de duas pontas leva à projeção para frente e compressão do útero, possibilitando a ruptura uterina ou o descolamento placentário. Se o impacto for em posição mais alta, há lesão direta sobre o útero. Ao contrário, o cinto de três pontas reduz o risco de lesão fetal.

Trauma penetrante

Com o aumento do útero, as vísceras ficam mais protegidas. A musculatura uterina, o feto e o líquido amniótico reduzem a velocidade de projéteis e as lesões por armas brancas na mãe. Porém, o prognóstico fetal é sombrio.

Gestantes com traumas menores devem, também, ser observadas, pois mesmo em traumas pequenos pode haver descolamento de placenta e morte fetal. Lesões diretas ao feto ocorrem mais no fim da gravidez e estão associados a traumas maternos de alta gravidade.

A morte fetal pós-traumática pode ser secundária a dano direto uteroplacentário e fetal (trauma fetal, trauma da placenta ou trauma uterino); efeitos indiretos do trauma materno (morte, hipóxia, hipovolemia, fratura pélvica, TCE); dano iatrogênico (medicamentos, anestesia, procedimentos) ou outros fatores concomitantes (abortamento

espontâneo no primeiro trimestre, abuso materno de substâncias, doença materna ou fetal preexistente, entre outros).

Em um estudo realizado na Califórnia (EUA), comparou-se o desfecho de gestações com mulheres vítimas de trauma, divididas em dois grupos: um grupo que teve o parto no período de internação do trauma e outro que teve um trauma durante o período pré-natal e seu parto em um segundo momento, sendo os dois grupos comparados com parturientes-controle, no mesmo período. Constatou-se que o primeiro grupo obteve os piores desfechos maternos e fetais, mas que ainda assim, em comparação aos controles, o segundo grupo também teve maior número de desfechos adversos.⁴

Como descrito anteriormente, podem ocorrer outros desfechos após eventos traumáticos na gestação, afora a morte fetal ou a ausência de qualquer intercorrência para o concepto.

Principais consequências do trauma na gestação

Hematoma retroplacentário: a existência de hematoma retroplacentário, diagnosticado no primeiro trimestre de gestação, parece ter influência sobre o seu desfecho. A incidência de hematoma intrauterino no primeiro trimestre está próxima a 3,1%. O hematoma localizado em posição retroplacentária é o que mais se relaciona a desfechos negativos, como descolamento de placenta e anormalidades da formação placentária, além de doenças hipertensivas induzidas pela gestação. Parece haver maior incidência de partos prematuros e de restrição de crescimento intrauterino no grupo em questão.

Hemorragia fetal intracraniana: a hemorragia intracraniana no feto ocorre principalmente após eventos de trauma materno menor. Em exames de ultrassonografia, o achado predominante em decorrência dessa situação é a hidrocefalia.

Hemorragia materno-fetal: no caso de o trauma resultar em hemorragia materno-fetal, pode haver isoimunização Rh em mães Rh negativas, devendo-se fazer tratamento com imunoglobulina Rh. Todas as gestantes Rh negativas, traumatizadas, devem ser consideradas candidatas ao uso da imunoglobulina Rh nas primeiras 72 horas após o trauma, a não ser que este tenha ocorrido longe do útero.

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RUPREME) E OLIGOIDRÂMNI

A cavidade amniótica é preenchida por um líquido claro, que é produzido, em parte, por células amnióticas, mas é derivado, basicamente, do sangue materno. A quantidade de líquido é de aproximadamente 30 mL com 10 semanas de gestação, 350 mL com 20 semanas e de 800 a 1.000 mL com 37 semanas de gestação.

O líquido amniótico funciona como amortecedor para os choques vindos do exterior e para o próprio tônus uterino, com suas oscilações causadas pelas contrações.

A RUPREME é a ruptura do âmnio que ocorre antes do início do trabalho de parto, independentemente da idade gestacional. A incidência é de cerca de 10% de todas as gestações, representando causa bastante comum de trabalho de parto prematuro (TPP). As causas de ruptura prematura do âmnio não são completamente compreendidas; sabe-se, contudo, que o trauma exerce um papel, quando presente.⁵

Dentre as alterações fetais provocadas pela amniorrexe prematura (afora o TPP), podem-se citar os pés tortos e a hipoplasia pulmonar, causados por oligodrâmnio que se segue à RUPREME, além das bridas amnióticas. Defeitos comuns, na amniorrexe prematura, como deficiência de um membro, defeitos de parede corporal e craniosquise são, provavelmente, causados por compressão mecânica intrauterina.

Deve-se notar que o oligodrâmnio, com seus efeitos deletérios, pode estar relacionado ainda ao RCIU (restrição do crescimento intrauterino), à pós-maturidade e a anomalias fetais, como agenesia ou displasia renal, rins policísticos e obstruções uretral e ureteral.

PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Hipoplasia pulmonar

A hipoplasia pulmonar está associada a um grande número de anomalias fetais (massas intratorácicas, hérnia diafragmática, quilotórax) e complicações gestacionais (oligodrâmnio, por exemplo) que afetam o desenvolvimento dos pulmões.

Para as pacientes que tiveram ruptura precoce das membranas, a idade gestacional em que a ruptura se deu tem relação importante com o risco para hipoplasia pulmonar no bebê. A ruptura antes das 26 semanas de gestação está associada a pior prognóstico.^{6,7}

Síndrome das bridas amnióticas

A síndrome da brida amniótica (SBA), também chamada de bandas amniogênicas, constrição anular congênita, banda de tecido aberrante, “ADAM complex” (*amniotic deformity, adhesion, mutilation*) e sequência da brida amniótica, é formada por um conjunto de anomalias anatômicas no recém-nascido. Essas anomalias estão associadas ao estrangulamento de partes fetais *in utero*, levando a deformações, malformações ou roturas.

A incidência dessa síndrome está estimada em 1:1.200 nascidos vivos. As constrições de extremidades são os achados mais comuns, e podem ser classificadas em:

1. Constrição simples
2. Constrição associada à fusão de partes distais
3. Constrição com deformidade da parte distal
4. Constrição levando à amputação do membro ou de parte dele.

As deformidades podem ocorrer nos dedos, mãos, pés, ou membros. As anomalias craniofaciais são as mais graves devido à nobreza dos órgãos envolvidos. Elas são frequentes e variadas, incluindo deformidades faciais, que vão desde fissura palatina até cavidade única oronasofaríngea. As anomalias viscerais são raras, e a gastrosquisse é a mais frequente.

Deformidades posturais, faciais e pé torto congênito são observados em cerca de 30% dos casos e seriam decorrentes de certo grau de imobilização fetal. Torpin, em 1965, postulou que o problema inicial se deve à rotura do saco amniótico, levando à separação do cório e do âmnio, com saída de partes e de líquido amniótico para a cavidade coriônica. Cordões fibrosos originados do cório impediriam o desenvolvimento normal das partes fetais, resultando em diferentes tipos de anomalias.⁸

Mecanismos de ação das bridas na gênese das malformações

- Pela interrupção da morfogênese normal, como, por exemplo, no momento do processo de fusão facial.
- Pela deformação devido à compressão de partes fetais do próprio feto (oligoidrâmnio) ou enlaçamento da parte fetal pela brida.
- Por lesão de partes fetais já formadas e desenvolvidas como, por exemplo, os anéis de constricção encontrados nas extremidades.

Uma das possíveis causas de lesão amniótica seria um trauma abdominal materno, outras causas menos creditadas seriam a utilização de drogas ou amnionite.

Estudos realizados com modelos experimentais em animais, em que o oligoidrâmnio foi induzido por punção do líquido amniótico (LA) em ratos com 14 a 16 dias de gestação, resultaram em diversos efeitos estruturais no feto: deficiência de membros, defeitos de parede, defeitos de tubo neural, cordão umbilical curto, escoliose e outras deformações posturais, além de outros defeitos relacionados a bridas. Quanto mais precoce, na gestação, fosse induzido o oligoidrâmnio, mais severos os efeitos observados.⁹

AÇÕES MECÂNICAS CRÔNICAS

Denis Brown notou que as deformidades causadas por moldagem, quando presentes, parecem ser ditadas pela pressão mútua exercida pelo feto e pela parede uterina, ou pelo formato do compartimento uterino. Um importante aspecto desse argumento é que as regiões do corpo mais frequentemente afetadas pela pressão mecânica devem ser também as que mais apresentam deformidades. As partes geralmente mal posicionadas são os membros, enquanto os braços estão protegidos contra a pressão pela localização da cabeça, posicionada sobre eles. Conseqüentemente são os pés que mais se apresentam deformados, e isso é fácil de entender, pois se encontram presos e posicionados para dentro (Fig. 1).

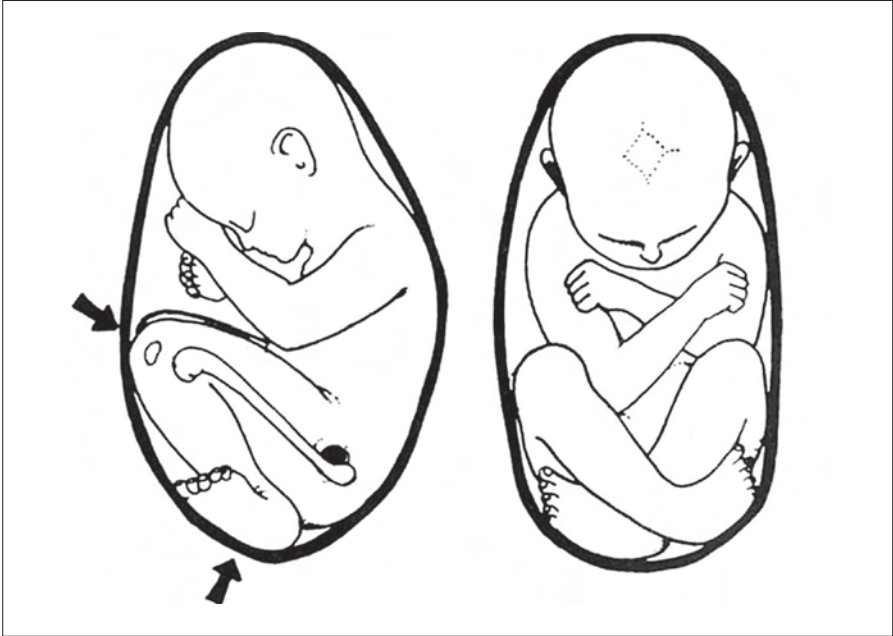


Figura 1: Posições fetais associadas a deformidades dos pés em valgo (à esquerda) e em varo (à direita). Adaptado de Browne¹¹

Quando o pé, que foi preso pela posição dobrada da perna, se vira para dentro pela pressão da parede uterina, ocorre uma série de deformidades que aumentam em gravidade com o aumento da pressão. Os músculos estão atrofiados, como seria esperado pela imobilização, e seu equilíbrio está diminuído pelo estiramento dos músculos da fíbula, enquanto seu grupo de opositores mais fortes está contraído. Entretanto não se trata de uma paralisia verdadeira.¹⁰

Se a deformidade ocorre em um dos pés, ela é considerada simples, como se a pressão não tivesse sido forte o suficiente para deformar os dois pés. Quando ela é dupla, nunca é exatamente igual: o pé que estava fora da região da perna dobrada é aproximadamente 10% pior do que o que estava protegido por ela.¹⁰

MIOMATOSE UTERINA

Miomas, também chamados de fibromas, são tumores benignos que se formam na parede uterina, sendo achados patológicos comuns em mulheres em idade reprodutiva. Durante a gestação, sua taxa de incidência é de 1,4 a 2% e estão associados a complica-

ções, entre as quais, a síndrome da compressão fetal. A gravidade das complicações está relacionada à localização dos miomas e de seu contato ou não com a placenta.

Em 1980, um estudo descreveu os efeitos teratogênicos dos miomas pela observação de fetos perdidos em gestações interrompidas precocemente em mulheres com miomas uterinos. A frequência de embriões malformados encontrada foi de 6,2%, sendo comparada à taxa de 3,3% de malformações em gestações normais não complicadas por presença de miomas.¹¹

As malformações encontradas incluem a displasia caudal, assimetria dos ventrículos laterais, dolicocefalia e restrição do crescimento; notadas devido à restrição do espaço uterino, além de anomalias de redução dos membros por compressão uterina.

De acordo com os estudos encontrados, a compressão fetal por mioma na gravidez é possível, embora seja um evento raro.¹¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller ME, Graham JM, Higginbottom, M C, Smith DW. Compression-related defects from early amnion rupture: Evidence for mechanical teratogenesis. *J Pediatr*, 1981, 98:292.
2. Colégio Americano de Cirurgias. Manual do ATLS – Advanced Trauma Life Support. 6th ed, 1997.
3. Rezende J. Efeitos iatrogênicos de medicamentos. Farmacodependência. Intoxicações. Acidentes. Infortunística. In Rezende, J. *Obstetrícia*. 8 ed. Ed. Guanabara Koogan, 1998.
4. Kissinger DP, Rozycki GS, Morris J A et al. Trauma in pregnancy: predicting pregnancy outcome. *Arch Surg*, 1991, 126 1079-86.
5. Sandler TW. Fetal membranes and placenta. In Sandler T W. *Langman's Medical Embriology*. 7th ed. Williams and Willkins, 1995.
6. Lauria MR, Gonik B, Romero R. Pulmonary Hypoplasia: Pathogenesis, Diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet Gynecol*, 1995, 86:466-75.
7. Acceta SG, Jiménez ME. Ruptura Prematura de Membranas. In Freitas F, Martins-Costa S, Lopes Ramos JG, Magalhães JAA et al. 3 ed. *Rotinas em Obstetrícia*. Ed. Artes Médicas, 1997.
8. Torpin R. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands: associated constricting fetal malformations or fetal death. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 91:65.
9. Kennedy LA, Persaud TVN. Pathogenesis of developmental defects induced in the rat by amniotic sac puncture. *Acta Anat*, 1977, 97:23.
10. Chuang J, Tsai HW, Hwang JL. Fetal compression syndrome caused by myoma in pregnancy: a case report. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001, 80:472-3.
11. Browne D. The pathology and classification of talipes. *Aust N Z J Surg*, 1959, 29:85-91.

USO DE PLANTAS MEDICINAIS NA GRAVIDEZ

SOTERO SERRATE MENGUE
LILIAN AULER MENTZ
ELOIR PAULO SCHENKEL

As plantas medicinais têm seu uso descrito por praticamente todos os povos desde os tempos mais remotos. A partir dos conhecimentos tradicionais do uso das plantas medicinais, na busca da solução de algum mal-estar ou a cura de alguma doença, surgiram interesses comerciais e científicos.

Entre o uso primitivo e mágico das plantas, pelos curandeiros, até o conhecimento atual, existem diferenças difíceis de serem mensuradas. Entretanto, a partir do momento em que as plantas passaram a ser utilizadas fora do seu contexto original, tornou-se necessária a avaliação de sua eficácia e segurança.

O surgimento do conceito de “natural”, em muito contribuiu para o aumento do uso das plantas medicinais nas últimas décadas. Para muitas pessoas, esse conceito significa a “ausência de produtos químicos”, que podem causar algum dano ou, de outra forma, representam perigo. Assim, produtos naturais passaram a ser sinônimo de produtos saudáveis, seguros e benéficos. Esse conceito é extremamente equivocado, já que as plantas foram e são as fornecedoras dos grandes venenos da história da humanidade e o conhecimento da potencial toxicidade remonta à antiguidade. Sócrates, por exemplo, foi condenado à morte com a ingestão de cicuta, os índios americanos usavam o curare, enquanto a estricnina já fez parte de romances policiais envolvendo assassinatos.

Muitas plantas contêm substâncias capazes de exercer ação tóxica sobre organismos vivos. Segundo algumas teorias, essas substâncias seriam formadas com a função de de-

fender a espécie contra os seus predadores. Por isso, não surpreende que muitas plantas acumulem substâncias de elevada toxicidade, como os glicosídeos cianogênicos, presentes na mandioca-brava, as proteínas tóxicas como a ricina, presente na mamona, muitos alcaloides, como a coniina, presente na cicuta, e a estricnina, presente na noz-vômica. Ressalte-se que muitas plantas são completamente desconhecidas quanto ao potencial para causar intoxicações. Exemplifica essa questão o relato, em 1997*, da morte de uma criança de 3 anos de idade, atribuída à ingestão de sementes de *Hennecartia omphalandra Poisson* (pimenteira-do-mato), planta nativa da região sul do Brasil, para a qual não havia registro escrito sobre toxicidade. Algumas plantas são fontes frequentes de intoxicação, destacando-se em nosso meio, comigo-ninguém-pode, coroa-de-cristo, pinhão-de-purga ou pinhão-paraguaio, aroeira-brava, mamona e cartucheira, entre outras.¹

Além do vegetal em si, são necessários outros parâmetros para a segurança do uso de plantas medicinais. As condições de coleta e armazenamento são pontos críticos. Por exemplo, plantas colhidas à beira de estradas movimentadas podem estar contaminadas com produtos derivados do tráfego de automóveis. Da mesma forma, plantas medicinais coletadas próximo a lavouras, nas quais são utilizados defensivos agrícolas, ou próximo a depósitos ou emissão de resíduos industriais, são potencialmente contaminadas por esses produtos. A secagem das plantas, quando necessária, deveria ser feita ao abrigo da luz, o que nem sempre ocorre. O armazenamento das plantas deveria ser feito em lugar seco e ventilado e que não favoreça o desenvolvimento de fungos e/ou bactérias. Assim, efeitos adversos advindos da utilização de plantas podem ter origem em circunstâncias relacionadas ao processamento e/ou armazenamento.

Outros fatores importantes na composição de plantas são as variações de tempo e lugar. Ela é fortemente influenciada por variações climáticas e de composição do solo. Como elemento de comparação, pode-se citar as uvas utilizadas no fabrico de vinhos, cuja qualidade depende da origem da matéria-prima e do processamento. Nesse caso, são facilmente identificados vinhos de determinada origem e de determinada safra, que possuem características especialmente diferenciadas. De forma semelhante, a toxicidade de plantas medicinais pode apresentar variações significativas, relacionadas a fatores como a região e época de coleta, processamento do material, forma de armazenamento e embalagens utilizadas.

Não obstante essa possível variabilidade, para um número significativo de plantas, existem dados acumulados sobre toxicidade, principalmente por meio de relatos de casos na literatura e em centros de informações toxicológicas, ou por estudos em animais. Neste último caso, além da variabilidade dos vegetais e das condições de coleta e armazenamento somam-se as dificuldades de transposição de resultados dos estudos em animais para seres humanos.

* Registro junto ao Centro de Informações Toxicológicas do Estado de Santa Catarina, outubro de 1997.

Pelas razões apontadas anteriormente, para as plantas medicinais e seus produtos (chás, garrafadas, tinturas), não é possível assegurar a reprodutibilidade dos efeitos, tanto aqueles desejados, quanto os indesejados. Da mesma forma, não existe segurança quanto à qualidade dos produtos, podendo ocorrer identificação equivocada da planta, adulterações intencionais ou acidentais e outras contaminações.

A identificação das plantas medicinais é outro ponto crítico. Os nomes populares algumas vezes apontam para espécies bastante diversas. Por exemplo, na Região Sul do Brasil são conhecidas como erva-cidreira *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf, a *Aloysia triphylla* (L'Hérit.) Britt. e a *Melissa officinalis* L. A primeira é uma erva que forma uma touceira com folhas lineares, de até 1,5 metro de comprimento e com as bordas cortantes. A segunda é um arbusto de até 3 metros de altura, com folhas verticiladas, ovalado-lanceoladas, de até 12 centímetros de comprimento. Já a última é uma erva de até 80 centímetros de altura, com folhas opostas, ovaladas, de até 7 centímetros de comprimento e com bordos dentados. Neste exemplo, as diferenças entre as plantas são de fácil identificação. Por outro lado, as plantas conhecidas na Região Sul como marcela podem ser de duas espécies: *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. e *Achyrocline vauthieriana* DC. A distinção entre as duas espécies é difícil e os estudos existentes foram realizados com *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Assim, existem plantas bastante diferentes, que recebem nomes populares iguais e plantas morfológicamente semelhantes, com composição química bastante diversa. Nesta última situação, são conhecidos diversos casos de intoxicações pela identificação incorreta da espécie vegetal. Um exemplo é o de um casal que coletou uma espécie de *Digitalis*, acreditando tratar-se da consólide (confrei, *Symphytum officinale* L.).

Quando se trata do uso de plantas medicinais, é necessário caracterizar o que se denominou de medicamentos fitoterápicos. Os medicamentos industrializados ou processados, que contenham como parte ativa somente plantas medicinais, passaram a ser denominados fitoterápicos ou produtos fitoterápicos, recebendo uma legislação específica (Portaria 6/SVS de 31/01/95, Diário Oficial da União – D.O.U. de 06/02/95, reformulada pela Resolução RDC Nº 17, de 24/02/2000). Segundo essa legislação, esses produtos são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua composição. No processo de registro junto ao Ministério da Saúde, o produtor deve comprovar a eficácia, apresentar a avaliação dos riscos de seu uso e estabelecer parâmetros de qualidade e estabilidade e, a partir daí, receber o número de registro do órgão competente.

Considerando essas exigências legais, seria de se esperar de um produto fitoterápico a constância da qualidade e declaração quanto aos riscos identificados. No entanto, face às deficiências notórias na área de vigilância sanitária até o momento, é comum a presença no mercado de produtos que não atendem às exigências legais. Como exemplo, pode ser referida a existência de produtos com a declaração de tratar-se de “arnica”, dos quais se espera que contenham a planta *Arnica montana* L., espécie presente em muitas farmacopeias. Porém, de acordo com a declaração de composição, alguns contêm a espécie *Stenachaenium campestre* Baker, outros *Chaptalia nutans* (L.) Polak e outros ainda *Soli-*

dago chilensis Meyen, plantas que simplesmente têm a denominação popular de arnica. Da mesma forma, produtos com declaração de “*ginseng*”, sugerem tratar-se da planta, bem conhecida e avaliada, *Panax ginseng* C.A. Meyer, mas apresentam na sua composição uma espécie pouco conhecida, a *Pfaffia paniculata* (Mart.) Kuntze. Muitos desses produtos estão ilegalmente no mercado, declarados como “isentos de registro conforme Art. 28 – Decreto 79.094/77”. Entretanto, o Ministério da Saúde não reconhece a autossensação de qualquer registro de medicamentos ou medicamento fitoterápico.

Na atual situação, o fato de uma planta estar sendo comercializada como um medicamento fitoterápico não garante maior segurança quanto à qualidade do produto e conhecimento da eficácia e dos riscos. Por tais razões, plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos não estão sendo abordados de forma diferenciada.

As informações sobre as plantas medicinais aqui abordadas, estão apresentadas na forma de tabelas e na forma de monografias sucintas. Na Tabela 1 são apresentadas plantas pelo seu nome científico, além da parte da planta utilizada, a família botânica a que pertencem e as referências quanto ao uso como abortivo ou suspeita de qualquer outro risco para a gestação. Nos casos em que existem outros estudos que não apenas os etnobotânicos, foram elaborados textos sucintos nos quais são apresentadas uma descrição botânica sumária e informações sobre toxicidade. Na Tabela 2, as plantas estão listadas segundo os nomes populares e os nomes científicos correspondentes. Nas duas tabelas é importante notar que nomes populares diferentes podem se referir a uma mesma espécie ou a várias espécies de plantas e, em outros casos, espécies diferentes de plantas podem ter o mesmo nome popular.

Na utilização de qualquer medicamento durante a gestação, deve-se sempre levar em conta a relação risco-benefício. Esse mesmo cuidado deve ser aplicado ao uso de plantas medicinais. Assim, para cada situação específica, deve ser estabelecida uma relação risco-benefício própria. Se, para muitos medicamentos, as informações disponíveis são escassas, para as plantas medicinais essa escassez de dados é ainda mais acentuada. Na presença de alguma informação que sugira risco para a gestação, plantas medicinais devem ser evitadas, até que evidências garantam seu uso seguro.

Tabela 1 – Plantas com relatos de ação abortiva ou suspeita de qualquer outro risco para a gestação

Nome científico	Parte da planta	Família	Nome(s) popular(es)	Referências
<i>Abrus precatorius</i> L.	Semente	Fabaceae	Jequiriti	4
<i>Acanthospermum australe</i> (Loef.) O.K.	Toda a planta	Asteraceae	Carrapicho-rasteiro	47
<i>Aristolochia triangularis</i> Cham.	Toda a planta	Aristolochiaceae	Cipó-jarrinha, cipó e mil-homens	Ver texto referente ao cipó-mil-homens

Nome científico	Parte da planta	Família	Nome(s) popular(es)	Referências
<i>Artemisia absinthium</i> L.	Toda a planta	Asteraceae	Losna	Ver texto referente à losna
<i>Artemisia verlotorum</i> Lamotte	Toda a planta	Asteraceae	Infalvina	Ver texto referente à losna
<i>Artemisia vulgaris</i> L.	Toda a planta	Asteraceae	Artemísia	Ver texto referente à losna
<i>Brunfelsia uniflora</i> (Pohl) Don	Folhas	Solanaceae	Primavera, manacá	4
<i>Casearia silvestris</i> Swartz	Folhas	Flacourtiaceae	Erva-de-bugre, chá-bugre, guacatonga	17
<i>Catharanthus roseus</i> G. Don	Toda a planta	Apocynaceae	Flor-da-boa-noite, pervinca	6
<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Toda a planta	Chenopodiaceae	Erva-de-santa-maria	Ver texto referente à erva-de-maria
<i>Chrysanthemum parthenium</i> (L.) Bernh.	Toda a planta	Asteraceae	Artemísia	Ver texto referente à losna
<i>Cinnamomum verum</i> Presl. (= <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees)	Casca	Lauraceae	Canela, canela-do-ceilão	6
<i>Coleus barbatus</i> (Andr.) Benth.	Folhas	Lamiaceae	Boldo	Ver texto referente ao boldo
<i>Cunila fasciculata</i> Benth.	Toda a planta	Lamiaceae	Poejo	Ver texto referente ao poejo
<i>Cunila galioides</i> Benth.	Toda a planta	Lamiaceae	Poejinho, poejo-de-folha-miúda	Ver texto referente ao poejo
<i>Cunila menthoides</i> Benth.	Toda a planta	Lamiaceae	Manjerição-do-campo, poeção-de-folha-grande	Ver texto referente ao poejo
<i>Cunila microcephala</i> Benth.	Toda a planta	Lamiaceae	Poejinho, poejo-do-banhado, poejo-do-rio-grande	Ver texto referente ao poejo
<i>Cunila platyphylla</i> Epling	Toda a planta	Lamiaceae	Poejo	Ver texto referente ao poejo

Continua

Tabela 1 – (continuação) Plantas com relatos de ação abortiva ou suspeita de qualquer outro risco para a gestação

Nome científico	Parte da planta	Família	Nome(s) popular(es)	Referências
<i>Cunila spicata</i> Benth.	Toda a planta	Lamiaceae	Poejo, poejo-do-banhado	Ver texto referente ao poejo
<i>Dieffenbachia picta</i> (L.) Schott	Folhas em decocção	Araceae	Comigo-ninguém-pode	3
<i>Dorstenia brasiliensis</i> Lam.	Raiz	Moraceae	Carapiá, figueirilha	30,48
<i>Dryopteris filix-mas</i> (L.) Schott	Rizoma	Dryopteridaceae	Feto-macho	30
<i>Equisetum giganteum</i> L.	Planta inteira	Equisetaceae	Cavalinha, cola-de-cavalo	30
<i>Gossypium barbadense</i> L.	Raiz	Malvaceae	Algodoeiro	4, 6, 28,29,49
<i>Gossypium herbaceum</i> L.	Raiz	Malvaceae	Algodoeiro	4,6,28,29,49
<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel	Casca, folhas	Apocynaceae	Agoniada	6
<i>Jatropha curcas</i> L.	Sementes, látex	Euphorbiaceae	Pinhão-de-purga, pinhão-paraguaio	Ver texto referente ao pinhão-de-purga
<i>Jatropha gossypifolia</i> L.	Sementes, látex	Euphorbiaceae	Jatrofa	Ver texto referente ao pinhão-de-purga
<i>Kalanchoe brasiliensis</i> Camb.	Parte aérea	Crassulaceae	Corama, coirama, saião	6
<i>Laurus nobilis</i> L.	Folhas	Lauraceae	Louro	4,6
<i>Luffa acutangula</i> Roxb.	Fruto	Cucurbitaceae	Bucha	Ver texto referente à bucha
<i>Luffa aegyptiaca</i> Mill.	Fruto	Cucurbitaceae	Bucha	Ver texto referente à bucha
<i>Luffa cylindrica</i> (L.) Roem.	Fruto	Cucurbitaceae	Bucha	Ver texto referente à bucha
<i>Luffa operculata</i> (L.) Cogn.	Fruto	Cucurbitaceae	Bucha, buchado-norte, bucha-paulista, buchinha	Ver texto referente à bucha

continua

continuação

Nome científico	Parte da planta	Família	Nome(s) popular(es)	Referências
<i>Melia azedarach</i> L.	Folhas	Meliaceae	Cinamomo	6
<i>Mentha arvensis</i> L.	Parte aérea	Lamiaceae	Hortelã	50
<i>Mentha piperita</i> L.	Parte aérea	Lamiaceae	Hortelã, hortelã-pimenta	6
<i>Mentha pulegium</i> L.	Toda a planta	Lamiaceae	Poejo	Ver texto referente ao poejo
<i>Momordica charantia</i> L. Frutos	Sementes	Cucurbitaceae	Melão-de-são-caetano	Ver texto referente a melão-de-são-caetano
<i>Petiveria alliacea</i> L.	Parte aérea	Phytolaccaceae	Pipi, guiné	3,28-30
<i>Peumus boldus</i> Mol.	Folhas	Monimiaceae	Boldo	Ver texto referente ao boldo
<i>Piper mikanianum</i> (Kunth) Steudel	Parte aérea	Piperaceae	Pariparoba	6
<i>Potomorphe umbellata</i> (L.) Miq.	Parte aérea	Piperaceae	Pariparoba	6
<i>Ruta chalepensis</i> L.	Parte aérea	Rutaceae	Arruda	Ver texto referente à arruda
<i>Ruta graveolens</i> L.	Parte aérea	Rutaceae	Arruda	Ver texto referente à arruda
<i>Salvia officinalis</i> L.	Parte aérea	Lamiaceae	Sálvia	Ver texto referente à losna
<i>Symphytum officinale</i> L.	Toda a planta	Boraginaceae	Confrei, consólida	Ver texto referente à consólida
<i>Tabebuia heptaphylla</i> (Vell.) Toledo (= <i>T. impetiginosa</i> (Mart. ex DC.) Standley e T. avellanadae Lorentz ex Grisebach)	Lenho	Bignoniaceae	Ipê, ipê-roxo	30
<i>Tanacetum vulgare</i> L.	Toda a planta	Asteraceae	Catinga-de-mulata	Ver texto referente à losna
<i>Vernonia condensata</i> Baker	Folhas	Asteraceae	Boldo	Ver texto referente ao boldo
<i>Xanthium cavanillesii</i> Schouw.	Parte aérea	Asteraceae	Carrapicho	7

Tabela 2 – Nomes populares das plantas abordadas neste capítulo

Nome(s) popular(es)	Nome científico
Agoniada	<i>Himatanthus lancifolius</i> (Muell. Arg.) Woodson
Algodoeiro	<i>Gossypium barbadense</i> L., <i>Gossypium herbaceum</i> L.
Arruda	<i>Ruta chalepensis</i> L., <i>Ruta graveolens</i> L.
Artemísia	<i>Artemisia vulgaris</i> L., <i>Chrysanthemum parthenium</i> (L.) Bernh.
Boldo	<i>Coleus barbatus</i> (Andr.) Benth., <i>Peumus boldus</i> Mol., <i>Vernonia condensata</i> Baker
Boldo-do-chile	<i>Peumus boldus</i> Mol.
Bucha	<i>Luffa acutangula</i> Roxb., <i>Luffa aegyptiaca</i> Mill., <i>Luffa cylindrica</i> (L.) Roem., <i>Luffa operculata</i> (L.) Cogn
Bucha-do-norte	<i>Luffa operculata</i> (L.) Cogn.
Bucha-paulista	<i>Luffa operculata</i> (L.) Cogn.
Buchinha	<i>Luffa operculata</i> (L.) Cogn.
Canela	<i>Cinnamomum verum</i> Presl. (= <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees)
Canela-do-ceilão	<i>Cinnamomum verum</i> Presl. (= <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees)
Carapanauba	<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel
Carapiá	<i>Dorstenia brasiliensis</i> Lam.
Carrapicho	<i>Xanthium cavanillesii</i> Schouw.
Carrapicho-rasteiro	<i>Acanthospermum australe</i> (Loef.) O.K.
Catinga-de-mulata	<i>Tanacetum vulgare</i> L.
Cavalinha	<i>Equisetum giganteum</i> L.
Chá-de-bugre	<i>Casearia silvestris</i> Swartz
Cinamomo	<i>Melia azedarach</i> L.
Cipó-jarrinha	<i>Aristolochia triangularis</i> Cham.
Cipó-mil-homens	<i>Aristolochia triangularis</i> Cham.
Cola-de-cavalo	<i>Equisetum giganteum</i> L.
Comigo-ninguém-pode	<i>Dieffenbachia picta</i> (L.) Schott
Confrei	<i>Symphytum officinale</i> L.
Consólida	<i>Symphytum officinale</i> L.
Corama, coirama	<i>Kalanchoe brasiliensis</i> Camb.
Erva-de-bugre	<i>Casearia silvestris</i> Swartz
Erva-de-santa-maria	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.

continua

continuação

Nome(s) popular(es)	Nome científico
Feto-macho	<i>Dryopteris filix-mas</i> (L.) Schott
Figueirilha	<i>Dorstenia brasiliensis</i> Lam.
Flor-da-boa-noite	<i>Catharanthus roseus</i> G. Don
Guaçatonga	<i>Casearia silvestris</i> Swartz
Guiné	<i>Petiveria alliacea</i> L.
Hortelá	<i>Mentha arvensis</i> L., <i>Mentha piperita</i> L.
Hortelá-pimenta	<i>Mentha piperita</i> L.
Infalivina	<i>Artemisia verlotorum</i> Lamotte
Ipê	<i>Tabebuia heptaphylla</i> (Vell.) Toledo (= <i>T. impetiginosa</i> [Mart. ex DC.] Standley e <i>T. avellanadae</i> Lorentz ex Grisebach)
Ipê-rocho	<i>Tabebuia heptaphylla</i> (Vell.) Toledo (= <i>T. impetiginosa</i> [Mart. ex DC.] Standley e <i>T. avellanadae</i> Lorentz ex Grisebach)
Jatrofa	<i>Jatropha gossypifolia</i> L.
Jequiriti	<i>Abrus precatorius</i> L.
Losna	<i>Artemisia absinthium</i> L.
Louro	<i>Laurus nobilis</i> L.
Manacá	<i>Brunfelsia uniflora</i> (Pohl) Don
Manjerição-do-campo	<i>Cunila menthoides</i> Benth.
Melão-de-são-caetano	<i>Momordica charantia</i> L.
Pariparoba	<i>Piper mikanianum</i> (Kunth) Steudel, <i>Potomorphe umbellata</i> (L.) Miq.
Pervinca	<i>Catharanthus roseus</i> G. Don
Pinhão-de-purga	<i>Jatropha curcas</i> L.
Pinhão-paraguaio	<i>Jatropha curcas</i> L.
Pipi	<i>Petiveria alliacea</i> L.
Poejão-de-folha-grande	<i>Cunila menthoides</i> Benth.
Poejinho	<i>Cunila galioides</i> Benth., <i>Cunila microcephala</i> Benth.
Poejo	<i>Cunila fasciculata</i> Benth., <i>Cunila platyphylla</i> Epling, <i>Cunila spicata</i> Benth., <i>Mentha pulegium</i> L.
Poejo-de-folha-miúda	<i>Cunila galioides</i> Benth.
Poejo-do-banhado	<i>Cunila microcephala</i> Benth., <i>Cunila spicata</i> Benth.
Poejo-do-rio-grande	<i>Cunila microcephala</i> Benth.
Primavera	<i>Brunfelsia uniflora</i> (Pohl) Don
Saião	<i>Kalanchoe brasiliensis</i> Camb.
Sálvia	<i>Salvia officinalis</i> L.

Arruda

Nome científico: *Ruta graveolens* L.

Família botânica: Rutaceae

É um subarbusto, com flores amarelas, geralmente cultivado em jardins, por ter folhas fortemente aromáticas, esverdeado-esbranquiçadas, de aspecto ceroso. A arruda é originária dos países ao redor da bacia do Mediterrâneo e preconizada na medicina popular “para vir a menstruação”, como calmante, contra piolhos e contra mau olhado, entre outros. Vários autores mencionam o uso desta espécie como abortiva.²⁻⁷ Também é cultivada no Brasil a espécie *Ruta chalepensis* L., que se distingue da anterior por apresentar as pétalas laciniadas, sendo utilizada da mesma forma que *Ruta graveolens*.

Toxicidade

O manuseio das folhas, flores e frutos está relacionado à ocorrência de dermatites, eritema, coceira e vesicação. Também é comprovada, por testes em humanos, a potencialidade de causar fotodermatites,⁸ atribuída à presença de furanocumarinas. É considerada uma planta com atividade abortiva, relacionada com a presença de alcalóides quinolínicos.⁵ Em experimentos em ratos foi demonstrada uma atividade antifertilidade para as partes aéreas moídas e seus extratos aquosos.^{9,10}

Boldo, Boldo-do-chile

Nome científico: *Peumus boldus* Mol.

Família botânica: Monimiaceae

O boldo é uma arvoreta com folhas opostas, inteiras, verde-acinzentadas quando secas, com a face superior áspera ao tato e com os bordos levemente enrolados para a face inferior. As folhas apresentam numerosas glândulas, visíveis a olho nu, que são responsáveis pelo odor aromático característico. A espécie é originária do Chile, sendo o Brasil um país importador das folhas secas, para uso medicinal, constando da Farmacopeia Brasileira, 4ª edição.¹¹ O boldo faz parte de medicamentos com a indicação como colágeno e colerético. O nome popular boldo está relacionado a, pelo menos, outras duas espécies no Brasil, *Coleus barbatus* (Andr.) Benth. (Lamiaceae) e *Vernonia condensata* Baker (Asteraceae) para as quais existem poucas informações quanto à segurança para uso durante a gestação.

Toxicidade

Estudos em animais evidenciaram ação abortiva e teratogênica para o extrato hidroalcoólico de folhas secas e também para o alcaloide boldina, considerado um dos principais componentes.¹²

Bucha, Buchinha, Bucha-paulista ou Bucha-do-norte

Nome científico: *Luffa operculata* (L.) Cogn.

Família botânica: Cucurbitaceae

A buchinha é uma planta escandente, originária da América Tropical, cultivada principalmente no nordeste e norte do Brasil. O fruto é ovoide-oblongo, marrom quando seco, de interior esponjoso, formado por um tecido reticulado, às vezes utilizado como “esponja vegetal”, substituindo as fibras obtidas de outra espécie, *Luffa cylindrica* (L.) Roem. O fruto é conhecido na medicina popular pelo seu efeito purgativo e preconizado em algumas doenças parasitárias.¹³ Mais recentemente, 16 os frutos secos são encontrados no comércio de rua e também em farmácias, com indicação em “rinite e sinusite”, para administração por “inalação ou solução nasal em gotas”, recomendação de uso que traz consigo um aumento em potencial dos casos de intoxicações. Segundo depoimentos de alguns usuários, esta utilização é responsável por graves irritações e hemorragias nasais.

As intoxicações registradas estão relacionadas, de modo geral, à tentativa de aborto. Os 10 casos registrados junto ao CIT/SC ocorreram em mulheres entre 19 e 26 anos, após a ingestão de quantidade variável do chá preparado com os frutos secos.¹

Toxicidade

De espécies deste gênero, especificamente de *Luffa acutangula* Roxb., *Luffa cylindrica* (L.) Roem. e *Luffa aegyptiaca* Mill., foram obtidas glicoproteínas com as ações inibidora da síntese protéica, embriotóxica e abortiva, demonstradas em experimentos em animais.¹⁴⁻¹⁶

Cipó-mil-homens ou Cipó-jarrinha

Nome científico: *Aristolochia triangularis*

Cham. Família botânica: Aristolochiaceae

É uma planta escandente, volúvel, com folhas triangular-deltoides, de base cordiforme. As flores têm a forma de uma pequena jarra, de cor amarelo-avermelhada, coberta de manchas escuras.¹⁷ O cipó-mil-homens, também conhecido como cipó-jarrinha, é uma espécie nativa do sul do Brasil, ocorrendo em beira de mata, desde os Estados de Mato Grosso do Sul e Minas Gerais até o Rio Grande do Sul. São utilizadas, desta e de outras espécies do mesmo gênero,¹⁷ principalmente raízes e caules, mas também as folhas, com indicações amplas. As indicações para as diversas espécies de *Aristolochia* são semelhantes, considerando-se que apresentam as mesmas propriedades medicinais.¹⁸ Em uso externo, são atribuídas às suas preparações propriedades antisséptica e anti-inflamatória. O uso interno do decocto e alcoolaturas das raízes e dos caules é preconizado contra mordeduras de cobra. As preparações são recomendadas também em problemas estomacais, em amenorreia, como antifebril, em diarreias rebeldes, em convulsões, como anti-helmíntica, em anorexia, em clorose, entre outras indicações.^{17,18}

Toxicidade

Diversos autores de livros sobre medicina popular apontam como importante a ação das preparações de *Aristolochia* sobre o útero, e a maior parte deles menciona, ao mesmo tempo, a preocupação com a toxicidade. Pio Corrêa¹⁹ menciona como “regulador da menstruação e emenagogo, abortivo enérgico, porém de uso perigoso”. Balbach¹⁸ adverte que “em doses excessivas, as aristolóquias são tóxicas. As mulheres grávidas não devem usar esta planta, pois pode provocar aborto”. Hoehne²⁰ mencionou textualmente: “para demonstrar que as aristolóquias têm ação tóxica sobre o organismo humano e do gado, não precisaremos dizer mais do que tem sido documentado, isto é, que têm sido e continuam sendo empregadas, comumente, como abortivo”.

As espécies deste gênero apresentam, como componentes considerados tóxicos, os ácidos aristolóquicos, derivados aromáticos com a função de ácido carboxílico e o grupo nitro, que é raramente encontrado em outros produtos naturais. Os ácidos aristolóquicos I e II são conhecidos, já há décadas, como substâncias de efeitos mutagênicos e carcinogênicos, o que levou à proibição na Alemanha, em 1981, da comercialização de qualquer produto contendo esses componentes, mesmo em preparações altamente diluídas utilizadas na homeopatia.^{21,22} Posteriormente, a utilização de plantas contendo ácidos aristolóquicos, em qualquer forma de preparação, foi banida em muitos países, como Austrália, Canadá e Reino Unido.²³ O potencial de dano de espécies de *Aristolochia* tem sido muito discutido na literatura da última década, a partir do relato de 9 casos de pacientes admitidos para diálise, devido à insuficiência renal progressiva, comprovadamente associada ao seguimento de um regime para emagrecer, em uma mesma clínica, com a utilização de uma mistura de plantas chinesas, entre as quais *Aristolochia fangchi*.²⁴ Em seguida, casos semelhantes foram descritos na França, Espanha, Japão, Reino Unido e Taiwan, sendo a síndrome designada como “nefropatia por ervas chinesas”. Apenas em um Departamento de Nefrologia de um Hospital Universitário da Bélgica foram tratados 105 pacientes com essa nefropatia, dos quais 31 sofreram transplante renal entre 1993 e 1997, enquanto outros 12 estavam sob diálise, esperando a oportunidade de transplante. De 39 pacientes, 18 desenvolveram carcinoma urotelial, associado à utilização regular desses produtos).²⁵

Consólida ou Confrei

Nome científico: *Symphytum officinale* L.

Família botânica: Boraginaceae

É uma erva perene, de folhas grandes, lanceoladas, inteiras, dispostas em uma roseta basal e cobertas de pelos ásperos. Na época da floração, produz uma inflorescência de flores rosadas, pequenas. A espécie é originária da Europa e Ásia e geralmente cultivada em hortas e jardins, no Brasil. Nos países de origem, as raízes eram preconizadas como

cicatrizante, em uso externo. No início do século XX, esta espécie era conhecida no Brasil apenas com o nome de consólida, nome provavelmente derivado da propriedade atribuída de facilitar a recuperação no caso de ossos quebrados. Na década de 1970, após a divulgação de livros popularizando o seu uso nos Estados Unidos, tornou-se conhecida como confrei e o seu uso foi difundido para outros países, sendo preconizado também para o uso interno, principalmente o chá das folhas, como remédio miraculoso, para purificar o sangue, em problemas respiratórios e em dezenas de outras afecções.⁵

Toxicidade

As raízes e as folhas mostraram ação carcinogênica em ratos, quando administradas cronicamente. A toxicidade é atribuída aos alcalóides pirrolizidínicos, compostos conhecidos pelas ações carcinogênica, teratogênica e hepatotóxica. Dependendo da estrutura desses alcalóides, eles formam metabólitos de ação alquilante.²⁶ Considerando as evidências de toxicidade, em 1992, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, proibiu o seu uso em produtos fitoterápicos destinados ao uso interno, restringindo a indicação dos produtos ao uso externo, de aplicação tópica (Portaria SNVS Nº 19, de 30/01/1992).

Erva-de-Santa-Maria

Nome científico: *Chenopodium ambrosioides* L.

Família botânica: Chenopodiaceae

A erva-de-santa-maria é uma planta subarborescente, ramificada, com folhas de até 6 cm de comprimento, as inferiores com bordos geralmente recortados e as superiores menores e com bordos inteiros. As flores são muito pequenas, esverdeadas, reunidas em inflorescências paniculadas, axilares ou terminais. As folhas e flores são bastante aromáticas. A espécie tem origem americana e ocorre atualmente de forma ruderal em todo o continente.

Na medicina popular as folhas, as inflorescências e também as raízes são preconizadas em diversas afecções, destacando-se o uso secular contra vermes intestinais. Também tradicional é a utilização como emenagogo e abortivo, existindo várias referências nesse sentido,^{4,20,27-30} sendo referida como de uso contraindicado na gravidez.³¹

Toxicidade

A investigação desse uso tradicional levou ao isolamento do ascaridol, uma substância de estrutura peróxido, que efetivamente apresenta ação anti-helmíntica. O óleo volátil obtido da planta (com 60 a 80 % de ascaridol) e o próprio ascaridol foram utilizados por algum tempo em medicamentos anti-helmínticos. No entanto, essa utilização foi abandonada, devido aos efeitos tóxicos no sistema nervoso central e toxicidade hepática e renal.³² Alertas sobre o risco da utilização

desta planta já foram mencionados por Hoehne, em 1939.²⁰ Intoxicações severas e morte foram relatadas com o uso do óleo de *Chenopodium*.^{33,34}

Losna

Nome científico: *Artemisia absinthium* L.

Família botânica: Asteraceae

Artemisia absinthium é um arbusto pequeno, de até 1,20 m de altura, lenhoso na base, com caule prateado e piloso. As folhas são verde-acinzentadas na face superior e esbranquiçadas na face inferior, sedosas devido à grande quantidade de pelos,¹⁷ tendo odor aromático acentuado e gosto amargo. É uma espécie originária da Europa e Ásia e geralmente cultivada em hortas e jardins. Na medicina popular o uso do chá é preconizado em problemas hepáticos, contra vermes e “para vir a menstruação”. É referida como abortiva em Leung,² Camargo³ e Duke.⁴ Industrialmente é também utilizada na produção de bebidas alcoólicas, de sabor acentuadamente amargo.

Toxicidade

O licor de absinto, uma das bebidas alcoólicas fabricadas com a losna, foi muito utilizado como droga de abuso no século XIX. O seu uso continuado foi associado à ocorrência de distúrbios visuais, alterações da personalidade e convulsões. Essas ações, bem como a toxicidade hepática, estão relacionadas à presença de tujona, que é um dos componentes principais do óleo volátil. O licor de absinto, devido a estas atividades, foi proibido na França e outros países europeus, em 1915.³⁵ Atualmente, o óleo utilizado na preparação de bebidas deve ser isento de tujona. As intoxicações humanas conhecidas decorrem da utilização na medicina popular e do uso como abortivo.²⁶

Outras plantas que apresentam risco semelhante, devido ao teor de tujona, são *Artemisia verlotorum* Lamotte (infalivina), *Artemisia vulgaris* L. (artemísia), *Chrysanthemum parthenium* (L.) Bernh. (artemísia) e *Tanacetum vulgare* L. (catinga-de-mulata) da família Asteraceae e *Salvia officinalis* L. (sálvia) da família Lamiaceae.^{4,22}

Melão-de-São-Caetano

Nome científico: *Momordica charantia* L.

Família botânica: Cucurbitaceae

O melão-de-são-caetano é uma trepadeira ramificada, de ciclo anual, com gavinhas. As folhas são grandes, palmatilobadas e levemente ásperas ao tato. As flores são amarelas e os frutos amarelo-alaranjados, de até 15 cm de comprimento, com pericarpo tuberculado. As sementes são pardo-claras, com desenhos reticulados, cobertas por um tecido

carneoso e vermelho. A origem da espécie é incerta, provavelmente da Ásia ou África. Atualmente ocorre assilvestrada ou cultivada em todas as regiões tropicais e subtropicais do globo. É utilizada na medicina popular como estomáquica, emenagoga e anti-helmíntica, sendo também conhecida como abortiva.^{4,30}

Toxicidade

Das sementes de *Momordica charantia* foram isoladas glicoproteínas (alfa e betamomocharina), que mostraram ação abortiva em camundongos, com ação inibitória sobre a multiplicação celular do endométrio e miométrio.^{36,37} Devido à ação hipoglicemiante comprovada para preparações dos frutos, destaca-se ainda o potencial de interferência da sua utilização nos tratamentos convencionais do diabetes.²²

Pinhão-de-purga ou Pinhão-paraguaio

Nome científico: *Jatropha curcas* L.

Família botânica: Euphorbiaceae

Jatropha curcas é um arbusto latescente, caducifólio, com folhas simples, de pecíolos longos e lâminas cordiformes a lobuladas, palminérveas, de 5 a 10 cm de comprimento, geralmente de cor vermelho-vinosa. O fruto é uma cápsula tricoca, de aproximadamente 3 cm de comprimento, com 3 sementes. A espécie é originária da América tropical e cultivada como ornamental no Brasil. Outras espécies de *Jatropha* também são consideradas tóxicas, como *Jatropha gossypifolia* L.

Toxicidade

As sementes contêm uma proteína de ação tóxica, semelhante à ricina (presente na mamona, *Ricinus cummunis* L., também Euphorbiaceae). Além disso, o óleo presente nas sementes e o látex presente nas partes aéreas da planta apresentam ação cáustica, podendo causar severa irritação na pele.³⁸ As intoxicações ocorrem usualmente em crianças, pela ingestão das sementes, confundidas com castanhas de espécies comestíveis. Em adultos, as intoxicações podem ocorrer pelo uso da planta como medicinal, preconizada em algumas regiões como laxante, contra vermes e em úlcera gástrica.³⁹ Em intoxicações experimentais em animais, observa-se, com o óleo das sementes, diarreia intensa e inflamação gastrointestinal pela ingestão e grave irritação dérmica na aplicação tópica.³⁸ Em ratos alimentados com teores de 5, 10 e 20% das sementes na dieta, foram observadas diarreia e alterações patológicas.⁴⁰ Com a administração de diferentes extratos em ratas grávidas, foi observada reabsorção fetal. O efeito pode ser observado mesmo quando os extratos foram administrados durante o sexto até o oitavo dia da gravidez, sugerindo que a interrupção da gravidez ocorria em estágios iniciais após a implantação. Além disso foi observada acentuada toxicidade, quando alguns extratos foram administrados por perí-

odos maiores, como 10 dias.⁴¹ Nas intoxicações humanas podem ocorrer, de acordo com o número de sementes ingeridas, intensa dor abdominal, náusea, vômitos e diarreia.⁴²

Poejo

Nome científico: *Mentha pulegium* L. e espécies do gênero *Cunila*

Família botânica: Lamiaceae

Mentha pulegium é uma erva rasteira, perene, de folhas pequenas e muito aromáticas, lembrando a hortelã. Na medicina popular é preconizada em afecções respiratórias, como resfriado e tosse, em distúrbios estomacais, como emenagogo e em irregularidades na menstruação, entre outras afecções. Trata-se de uma espécie de origem europeia, cultivada nos Estados do sul do Brasil. Com a mesma denominação são utilizadas na medicina popular espécies do gênero *Cunila*, principalmente *Cunila microcephala* Benth. (poejinho, poejo-do-banhado, poejo-do-rio-grande), *Cunila spicata* Benth. (poejo, poejo-do-banhado), *Cunila galioides* Benth. (poejinho, poejo-de-folha-miúda) e *Cunila menthoides* Benth. (poejão-de-folha-grande, manjerição-do-campo).

Toxicidade

Mentha pulegium, conhecida nos países de língua inglesa como “pennyroyal”, é uma das plantas de reputação bem estabelecida em práticas populares como abortiva.⁵ Com esse fim, tem sido utilizado também o óleo volátil (*pennyroyal oil*). Existem relatos de elevada toxicidade para o óleo como, por exemplo, o da morte de uma gestante de 18 anos, pela ingestão de duas colheres de sopa do mesmo, apesar de intensivo tratamento hospitalar.⁴³ A toxicidade do óleo e do chá da planta é atribuída à presença da pulegona, presente no óleo em teor elevado. A pulegona é também conhecida por sua hepatotoxicidade, devido à formação de um metabólito eletrofílico, capaz de ligação covalente a proteínas celulares.⁴⁴ Esse metabólito é formado também pelo mentofurano, substância quimicamente e biogeneticamente relacionada à pulegona. Para as espécies de *Cunila*, utilizadas na medicina popular brasileira como poejo, e também comercializadas com essa denominação, não são conhecidos relatos de intoxicação. No entanto, a análise dos seus óleos voláteis revelou a presença de teor elevado de pulegona em *Cunila menthoides* Benth. e em *Cunila platyphylla* Epling.⁴⁵ *Cunila microcephala* Benth. e *Cunila fasciculata* Benth. não apresentam pulegona, mas sim um teor significativo de mentofurano.⁴⁶ Esses dados indicam toxicidade semelhante àquela relatada para *Mentha pulegium* e tornam a sua utilização contraindicada durante a gravidez.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schenkel EP, Zannin M, Mentz LA et al. Plantas tóxicas. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR Org. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 2 ed. Porto Alegre/ Florianópolis: Editora da Universidade/UFRGS/Editora da UFSC, 2000, p. 755-788.

2. Leung AY. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics. New York: John Wiley 1980, p. 409.
3. Camargo MTL de A. Medicina popular: aspectos metodológicos para pesquisa, garrafada – objeto de pesquisa, componentes medicinais de origem vegetal, animal e mineral. São Paulo: ALMED, 1985, p. 130.
4. Duke J. CRC Handbook of Medicinal Herbs. Boca Raton: CRC 1985, p. 677
5. Tyler V. The new honest herbal. Philadelphia: Stickley, 1987, p. 254.
6. Mengue SS, Schenkel EP, Mentz LA et al. Especies vegetales utilizadas por embarazadas con el objeto de provocar la menstruación (Encuesta a 6109 mujeres en siete ciudades de Brasil). Buenos Aires, Acta Farm Bonaerense, 1997, 16(4):251-258.
7. Garlet TMB. Levantamento das plantas medicinais utilizadas no município de Cruz Alta, RS, Brasil. Porto Alegre, PPG Botânica/UFRGS, Dissertação Mestrado, 2000. 220f.
8. Mitchel J, Rooka A. Botanical Dermatology – Plants and Plant Products Injurious to the Skin. Vancouver: Greenglass, 1979.
9. Prakash AO, Saxena V, Shujla S et al. Anti-implantation activity of some indigenous plants in rats. Acta Eur Fertil, 1985, 16(6):441-448.
10. Gandhi M, Sankaranarayanan LR, Sharma PL. Post-coital antifertility action of *Ruta graveolens* in female rats and hamsters. J Ethnopharmacol, 1991, 34(1):49-59.
11. Farmacopéia Brasileira. 4 ed. v. 2 São Paulo: Atheneu, 1996.
12. Almeida ER, Melo AM, Xavier H. Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. Phytother Res, 2000, 14:99-102.
13. Freise FW. Plantas medicinaes brasileiras. São Paulo, Bol Agric, 1933, 34:252-494.
14. Ngai TB, Chan WY, Yeung HW. Proteins with abortifacient, ribosome-inactivating, immunomodulatory, anti-tumor and anti-AIDS activities from Cucurbitaceae plants. Gen Pharmacol, 1992, 23:579-590.
15. Ngai TB, Wong RN, Yeung HW. Two proteins with ribosome-inactivating, cytotoxic and abortifacient activities from seeds of *Luffa cylindrica* Roem. (Cucurbitaceae). Biochim Int, 1992a, 27:197-207.
16. Ngai TB, Chan WY, Yeung HW. The ribosome-inactivating, antiproliferative and teratogenic activities and immunoreactivities of a protein from seeds of *Luffa aegyptiaca* (Cucurbitaceae). Gen Pharmacol, 1993, 24(3):655-658.
17. Simões CMO, Mentz LA, Schenkel EP et al. Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul. 5 ed. Porto Alegre: Editora da Universidade, UFRGS, 1998. 174p.
18. Balbach A. As Plantas Curam. São Paulo: Editora MVP, 1967. 472p.
19. Pio Corrêa M. Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas. v. 2. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional. 1931, 6v:1926-1978.
20. Hoehne FC. Plantas e Substâncias Vegetais Tóxicas e Medicinais. São Paulo: Graphicons. 1939, 355p.
21. Bundesgesundheitsamt. Pharmazeutische Zeitung, 1981, 126(28):1373-1374.
22. Ernst E, De Smet Pagm. Risks associated with complementary therapies. In: Duker MNG ed. Meyler's Side Effects of Drugs. 13th ed. Amsterdam: Elsevier Science, 1996. 1584p.
23. Editorials. Cancer and herbs. David A. Kessler Editorial. The New England Journal of Medicine, 2000, 342(23):1742-1743.
24. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet, 1993, 341(8842):387-391.
25. Nortier JL, Martinez MCM, Schmeiser HH et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). The New England Journal of Medicine 2000, 342(23):1686-1692.
26. Teuscher E, Lindequist U. Biogene Gifte. Stuttgart: Fischer 1994, 681p.
27. Conway GA, Slocumb JC. Plants used as abortifacients and emenagogues by Spanish New Mexicans. J. Ethnopharmacol, 1979, 1 (3):241-261.

28. Weniger B, Robineau L. Elementos para una farmacopea Caribeña. La Habana, Cuba: ENDA-CARIBE, MINSAP (Seminario TRAMIL, 3) 1988.318p.
29. Robineau L. Towards a Carribbean Pharmacopoeia. Santo Domingo, DO: ENDA-CARIBE, UNAH (TRAMIL, 4) 1989. 474p.
30. Gupta MP. 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Bogotá: CYTED-SECAB, 1995, 617p.
31. Germosén-Robineau L. Farmacopea Vegetal Caribeña. Fort de France, Martinique: Ediciones Emile Désormeaux, 1997. 360p.
32. Roth L, Daunderer M, Kormann K. Giftpflanzen - Pflanzengifte: Vorkommen, Wirkung, Therapie, Allergische und phototoxische Reaktionen. Munchen: Ecomed. 1988, 1119p.
33. Montoya-Cabrera MA, Escalante-Galindo P, Meckes-Fisher M et al. Fatal poisoning caused by oil of epazote, *Chenopodium graveolens*. *Gac Med Mex*, 1996, 132(4):433-437.
34. Toll LL, Hurlbut KM. Poisindex System. v. 105. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado, 2000.
35. Paris RR, Moysé H. Précis de matière médicale. v. 3. Paris: Masson, 1971, 509p.
36. Chan WY, Tam PP, Yeung HW. The termination of early pregnancy in the mouse by beta-momorcharin. *Contraception*, 1984, 29(1):91-100.
37. Chan WY, Tam PP, So KC et al. The inhibitory effects of beta-momorcharin on endometrial cells in the mouse. *Contraception*, 1985, 31(1):83-90.
38. Gandhi VM, Cherian KM, Mulky MJ. Toxicological studies on ratanjyot oil. *Food Chem Toxicol*, 1995, 33(1):39-42.
39. Villegas LF, Fernandez ID, Maldonado H et al. Evaluation of the wound-healing activity of selected traditional medicinal plants from Peru. *J Ethnopharmacol*, 1997, 55(3):193-200.
40. Adam SEI. Toxic effects of *Jatropha curcas* in mice. *Toxicology*, 1974, 2:67-76.
41. Goonasekera MM, Gunawardana VK, Jayasena K et al. Pregnancy terminating effect of *Jatropha curcas* in rats. *J Ethnopharmacol*, 1995, 47(3):117-123.
42. Schvartsman S. Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos. 2 ed. São Paulo: Sarvier, 1992, p. 288.
43. Sullivan JB, Rumack BH, Thomas H et al. Pennyroyal oil poisoning and hepatotoxicity. *J Am Med Assoc*, 1979, 242:2873-2874.
44. Madyastha KM, Raj CP. Effects of menthofuran, a monoterpene furan on rat liver microsomal enzymes, in vivo. *Toxicology* 1994, 89(2):119-125.
45. Bordignon SA, Schenkel EP, Spitzer V. The essential oil of *Cunila platyphylla* Epling (Lamiaceae). *Acta Farm Bonaerense*, 1998, 17:143-146.
46. Bordignon SA, Schenkel EP, Spitzer V. The essential oil composition of *Cunila microcephala* and *Cunila fasciculata*. *Phytochemistry*, 1997, 44:1283-1285.
47. Bingel AS, Fong HHS, Farnsworth NR. Antifertility screening of selected plants in female rats. *Lloydia*, 1976, 39:475.
48. Noll IB. *Dorstenia brasiliensis* Lam., isolamento, identificação e doseamento de furanocumarinas. Porto Alegre, CPG-Farmácia/UFRGS. Dissertação mestrado, 1984, 60f.
49. SEPLANTEC, Subsecretaria de Ciência e Tecnologia. Inventário de plantas medicinais do Estado da Bahia. Salvador, 1979, 1201p.
50. Kanjanapothi D, Smitasiri Y, Panthong A et al. Postcoital antifertility effect of *Mentha arvensis*. *Contraception*, 1981, 24(5):559-567.

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

ANDRÉ ANJOS DA SILVA
EDUARDO DYTZ ALMEIDA
LEONARO HOFF
PERLA DRESCHER DE CASTRO
POLLYANNA ALMEIDA COSTA DOS SANTOS

INTRODUÇÃO

De maneira geral, uma mulher com uma gestação sem complicações (tanto para a mãe quanto para o bebê) pode trabalhar sem interrupções até o parto, contanto que o ambiente de trabalho não apresente riscos maiores do que aqueles encontrados no dia a dia.¹

Uma gestante pode se deparar, em seu ambiente de trabalho, com diversas exposições que podem trazer efeitos indesejados para a gestação (exposição a metais, químicos e solventes, agentes farmacêuticos, calor extremo e infecções). Tais exposições devem ser evitadas, mas não determinam necessariamente a saída do emprego.

Ao contrário dos agentes terapêuticos, na maioria das vezes, os químicos industriais não são testados antes que os operários sejam expostos a eles. Assim, as exposições ocupacionais englobam inúmeros agentes – que variam de acordo com o local e o tipo de atividade –, cujos limites seguros de exposição são desconhecidos. Ademais, muitas vezes é impossível determinar a quantidade absorvida desses compostos, uma vez que ela pode variar ao longo do período de exposição.²

Os tópicos a seguir devem ser abordados para avaliação e manejo de gestantes com suspeita de exposição ocupacional:

- Identificar, quando possível, os agentes envolvidos.
- Identificar sinais e sintomas associados ao agente e relacioná-los temporalmente à exposição, além de determinar se os colegas de trabalho apresentam os mesmos sinais e sintomas.
- Obter a história médica, obstétrica e genética do casal, incluindo o uso de tabaco, álcool e drogas.
- Excluir condições clínicas subjacentes que possam causar um quadro semelhante.
- Obter uma descrição detalhada do tipo de trabalho realizado pela paciente, assim como o período de exposição e meios de proteção utilizados.
- Obter os níveis mais recentes dos agentes em questão na área considerada, relacionando-os aos limites recomendados.
- Obter informações sobre uma possível exposição proveniente de estações de trabalho próximas.
- Apurar o resultado de gestações de outras operárias.
- Obter a história ocupacional do parceiro.
- Apurar se os empregados são examinados regularmente por um médico do trabalho e se é feita monitorização biológica.
- Apurar a atitude da mulher e seus superiores em relação ao trabalho atual e a uma possível troca de função.
- Avaliar a situação criticamente, consultando o maior número de fontes disponíveis, proporcionando à paciente a informação mais exata possível.
- Transmitir as informações à paciente, fazendo estimativa de risco, quando possível, e alertando para os possíveis meios de ter informações sobre a severidade da exposição e maneiras de reduzi-la (ventilação, equipamento de segurança, etc.).

Este capítulo visa salientar as exposições ocupacionais mais frequentes, buscando dar informações objetivas para o aconselhamento da mulher pelo profissional de saúde.

EXPOSIÇÕES

Terminais de vídeo e computador

Fonte: embora as unidades de vídeo produzam radiação eletromagnética de várias frequências, os níveis de radiação são muito menores dos que os encontrados normalmente no meio ambiente e locais de trabalho. Os primeiros aparelhos de televisão eram uma fonte importante de radiação ionizante, mas o uso de novas técnicas na fabricação de tubos de imagem, a partir dos anos 1960, eliminou essa fonte de radiação. Os apa-

relhos de televisão e sistemas de computador mais recentes usam finas telas de cristal líquido, que emitem muito pouca radiação de qualquer espécie.⁹

Efeitos: a radiação não ionizante e os campos magnéticos associados às unidades de vídeo não são produzidos em quantidades biologicamente importantes.⁹ Não foi encontrada associação entre o uso de terminais de vídeo e risco reprodutivo, incluindo avaliação de anomalias congênitas, recém-nascidos de baixo peso e aborto espontâneo.¹⁰ A associação foi encontrada em alguns trabalhos isolados, não se confirmando posteriormente. É improvável, portanto, que a exposição ocupacional a terminais de vídeo durante a gravidez represente um risco substancial de aborto espontâneo, mas as informações são insuficientes para que o risco seja completamente excluído.¹¹

Conduta: não é necessário que as atividades com terminais de vídeo sejam interrompidas durante a gravidez e a gestante pode trabalhar normalmente, mesmo com grande carga horária.

Chumbo

Fonte: no passado, a maior parte da exposição humana ao chumbo derivava da queima de aditivos à base de chumbos alquílicos na gasolina. Atualmente, a maioria das exposições envolve artistas que utilizam técnicas de tingimento de vidros ou trabalhadores do setor de pinturas automotivas ou de aviação. Apesar da queda na exposição atmosférica, ainda há contaminação residual do solo e da água em residências próximas de áreas industriais. Outras fontes que devem ser consideradas são: soldas de chumbo, canos, baterias de armazenamento, materiais de construção (tintas à base de chumbo), tintas, conservantes da madeira, uísque ilegal.³

Efeitos: o chumbo atravessa a placenta e se acumula no feto já na décima segunda semana de gestação.⁴ Os primeiros estudos europeus sobre a toxicidade reprodutiva do chumbo associaram a exposição industrial ao chumbo a infertilidade, aborto, parto prematuro, morte fetal e microcefalia, o que foi confirmado por estudos posteriores. O chumbo pode afetar as gônadas masculinas, provocar alterações de motilidade, contagem e padrões morfológicos de espermatozoides, contudo esta associação ainda não está clara.⁵

A exposição do feto ao chumbo durante a gestação pode determinar um déficit no desenvolvimento cognitivo da criança. A literatura dispõe de alguns estudos que buscam correlacionar níveis séricos de chumbo encontrados no cordão umbilical – ou nas próprias crianças – com o desenvolvimento neurológico das respectivas crianças⁵⁻⁷. Ainda que alguns desses estudos tenham utilizados diferentes formas de avaliação do desfecho, todos eles encontraram uma associação positiva da exposição ao chumbo com déficits sutis no desenvolvimento mental. Ainda não se sabe se há um ponto de corte nos níveis séricos de chumbo a partir do qual há prejuízos, mas um estudo demonstrou que níveis

superiores a 10µg/dL – o que se pode traduzir como níveis bastante baixos – já determinam déficit no desenvolvimento mental, avaliado pelo escore de Bayley.⁵ Um outro estudo do mesmo período indicou que essas alterações encontradas são transitórias, não persistindo durante a infância.⁸

Conduta: no caso de mulheres com exposição ocupacional ao chumbo, é importante medir a concentração sanguínea da substância e compará-la com níveis medidos na mesma cidade. Se forem constatados níveis que representem risco para a gestação, a principal medida é afastar a mulher da fonte de exposição. No caso de a gestante apresentar deficiência de ferro, o que pode aumentar a suscetibilidade à toxicidade do chumbo,³ esta deve ser corrigida imediatamente.

Mercúrio

Fonte: é um metal líquido ou vapor à temperatura ambiente. É usado em odontologia (amálgame), na fabricação de termômetros, interruptores, lâmpadas e nas indústrias química, farmacêutica e de metais.¹⁵

Efeitos: o mercúrio líquido é pouco absorvido; já o vapor de mercúrio é facilmente absorvido pelos pulmões, pele íntegra e trato gastrointestinal. A exposição ao mercúrio inorgânico, até o limiar de toxicidade durante a gestação, provavelmente não representa risco teratogênico, já que a princípio não atravessa a placenta; entretanto, os dados são insuficientes para se afirmar que não há risco. O risco para o feto pode ser importante, se houver exposição tóxica da mãe.¹³ Foi estabelecido que a absorção do mercúrio de amálgame dentários é baixa, não havendo evidência de risco teratogênico relacionado a amálgame dentários da mãe ou para profissionais da área odontológica, mas alguns autores sugerem que amálgame contendo mercúrio sejam evitados durante a gestação e infância para evitar a exposição desnecessária ao elemento.¹⁴ O metilmercúrio é produzido naturalmente no meio ambiente, quando o mercúrio inorgânico é metilado por micro-organismos do solo e da água, sendo bioamplificado na cadeia alimentar aquática. Também é produzido industrialmente para ser usado como fungicida ou subproduto de outros processos químicos.¹⁵ O metilmercúrio é rapidamente absorvido por ingestão, inalação ou absorção cutânea, acumulando-se no corpo com a exposição crônica, que pode provocar parestesias, ataxia, disartria, labilidade emocional e dificuldades visuais e auditivas. Estes sintomas podem estar ausentes até meses após a exposição inicial e, geralmente, são permanentes.¹⁶ Peixes e mamíferos aquáticos contaminados são a maior fonte de exposição ao metilmercúrio. Nos anos 1960, um grande número de recém-nascidos com paralisia cerebral, retardo psicomotor e microcefalia na vila de pescadores da Baía de Minimata, no Japão, chamou a atenção sobre a toxicidade dos derivados orgânicos do mercúrio, já que os peixes da baía estavam contaminados com metilmercúrio.¹⁷ O mesmo quadro (doença de Minamata) foi observado em outros casos de contaminação

alimentar por metilmercúrio.¹⁸ A exposição materna a altas doses de metilmercúrio durante a gravidez pode causar dano ao sistema nervoso central do feto bem como anormalidades estruturais e funcionais associadas, entretanto, a frequência de outras malformações não parece estar aumentada.¹⁹ Uma análise integrada de estudos em 3 regiões do mundo concluiu que, para cada aumento em 1 ppm de mercúrio encontrado no cabelo das mães, há um decréscimo de 0,18 ponto de QI na respectiva criança.²³

Conduta: o valor limite para a exposição ocupacional a vapor de mercúrio é de 0,025mg/m³ de ar em 8 horas de trabalho.²⁰ O uso de amálgamas dentários deve ser evitado durante a gestação e infância para limitar uma exposição desnecessária ao mercúrio durante o desenvolvimento inicial do sistema nervoso central.¹⁴ A exposição ocupacional ao metilmercúrio não deve ultrapassar 10 µg/m³ em 8 horas de trabalho, para adultos que não estejam em gestação.²¹ As gestantes parecem ser mais suscetíveis a desenvolver toxicidade sintomática por metilmercúrio e o feto pode ser afetado, mesmo quando os sintomas estão ausentes.²² Assim, o contato com derivados orgânicos de mercúrio deve ser absolutamente evitado durante a gestação. É importante salientar que todos os peixes contêm metilmercúrio em quantidades variadas, e seu consumo excessivo também pode determinar níveis elevados de mercúrio nas gestantes e no feto. Portanto, uma revisão da dieta dessas pacientes também é pertinente.

Solventes orgânicos

Fonte: são substâncias muito usadas no meio industrial, incluindo hidrocarbonetos alifáticos (verniz, querosene), hidrocarbonetos aromáticos (benzeno, tolueno, xileno), hidrocarbonetos halogenados (tetracloroeto de carbono, tricloroetileno), álcoois alifáticos (acetona), glicóis (glicol de etileno), éteres de glicol (metoxietanol). Exposições acidentais podem incluir vapores de gasolina, fluido de isqueiro, removedores de manchas, aerossóis e tintas. Exposições mais sérias costumam ocorrer em indústrias e laboratórios, durante a fabricação e processos, como lavagem a seco, trabalho com removedores de tinta, alguns produtos de limpeza, colas e reagentes laboratoriais. Pode haver, ainda que não ocupacional, inalação recreacional de colas e gasolina.³

Efeitos: a natureza diversa destes agentes, as circunstâncias envolvidas e a imprecisão no cálculo das doses na exposição ocupacional, dificultam o estabelecimento de riscos reprodutivos definidos. Está claro que a toxicidade desses compostos no ambiente de trabalho é determinada pela duração das atividades em contato com os químicos, a magnitude do contato (com a pele, trato respiratório e, possivelmente, com o alimento) e a ventilação do local de trabalho.^{3,24} Trabalhadores com exposições de curta duração podem experimentar fadiga, dificuldade de concentração, sensação de embriaguez, vertigem, pneumonite e vômitos. Exposições mais longas podem afetar irreversivelmente o sistema nervoso central e o fígado, além de causar desordens hematológicas.³ Alguns

estudos indicaram uma associação entre a exposição ocupacional a solventes orgânicos e risco aumentado de aborto espontâneo, mas a literatura ainda não conta com um estudo de maior poder, capaz de esclarecer a magnitude da associação. Ainda assim, é fundamental considerar esse risco no manejo dessas pacientes.

Suspeita-se que alguns hidrocarbonetos orgânicos possam causar anomalias congênitas comparáveis à síndrome do álcool fetal. A substância mais bem estudada em relação a esta síndrome é a gasolina, especialmente em casos de inalação recreacional. Níveis menores de exposição podem não estar associados aos mesmos efeitos.²⁵ Alguns solventes, como benzeno e tolueno, foram capazes de causar dano cromossômico em células de cultura e defeitos congênitos, principalmente gastrintestinais e renais-urinários em algumas espécies. A existência de uma “síndrome do solvente fetal”, análoga à síndrome do álcool fetal, ainda é controversa e incluiria disfunção do sistema nervoso central, microcefalia, anomalias craniofaciais menores e deficiências de crescimento variáveis.^{3,24}

Conduta: até que o risco reprodutivo dos solventes em particular seja definido melhor e as relações dose resposta sejam conhecidas, recomenda-se o uso de procedimentos padrão de segurança, que incluem ventilação adequada, uso de roupas e luvas de proteção, e evitar alimentar-se, beber ou fumar no ambiente de trabalho.^{1,24} A realocação da gestante para outra área de trabalho, livre desses riscos, deve ser considerada, quando possível.

Radiação (ver também Exposição à radiação)

Fonte: tem-se sugerido que o termo radiação seja aplicado à radiação ionizante de alta energia (raios X, raios gama e radionuclídeos). Os raios X são uma classe de radiação eletromagnética que apresenta, caracteristicamente, comprimento de onda muito pequeno, capaz de alterar estruturas anatômicas dos materiais expostos e convertê-los a uma forma “ionizada”. Os raios X são usados em diagnóstico por imagem e procedimentos terapêuticos.²⁶

Efeitos: a dose de radiação ionizante é um importante determinante da toxicidade reprodutiva. As doses fetais e embrionárias de radiação ionizante foram estimadas para vários procedimentos diagnósticos e devem ser consideradas quando for avaliado o risco para a profissional envolvida. A exposição ocupacional a raios X até a quantidade de 5 rad, ao longo de toda a gestação, ou 0,5 rad por mês de gestação estimada para o feto, é considerada como apresentando risco desprezível, quando comparada a outros riscos da gestação.²⁷ Alguns profissionais, homens e mulheres, recebem uma dose anual próxima a 50 rad. Estudos em humanos indicam que microcefalia e retardo mental estão associados a doses de radiação ionizante iguais ou superiores a 50 rad. Grandes exposições, como as vistas em acidentes nucleares, também podem aumentar o risco de desenvolvimento de neoplasias pela prole.²⁸

Conduta: mulheres em idade reprodutiva, trabalhando regularmente com radiação, devem ser monitorizadas, se houver uma possibilidade razoável de recebimento de mais um quarto do limite de 12,5 rad trimestralmente recomendado. Radiologistas podem trabalhar sem interrupções durante a gestação, se forem tomadas as devidas precauções, mesmo com uma grande carga horária diária. Sugere-se que mulheres sujeitas à exposição ocupacional maior que 5 rad para o feto, no decorrer da gestação, encontrem meios de diminuir a exposição no ambiente de trabalho, ou adiem a gestação, e que gestantes com exposição ocupacional aos raios X, utilizem avental de chumbo sobre o abdome, evitando uma exposição desnecessária à radiação.²⁶

Gases inaláveis

Fonte: dentre os gases passíveis de inalação ocupacional destacam-se os gases anestésicos e o monóxido de carbono. A exposição aos gases anestésicos ocorre com profissionais de saúde em atividade constante em blocos cirúrgicos. O monóxido de carbono é um gás incolor, inodoro e insípido, produzido em pequenas quantidades durante os processos metabólicos normais. A combustão incompleta de compostos carbonáceos pode liberar no ar quantidades substanciais desse gás potencialmente letal. Fontes comuns incluem fumaça de incêndios e fogões a querosene, escapamento de carros e fumaça de cigarros. Poluição ambiental severa ou industrial pode conter até cerca de 30 partes por milhão de monóxido de carbono, o que é equivalente ao consumo de 20 cigarros por dia.²⁹

Efeitos: há bastante controvérsia na literatura sobre os efeitos de gases anestésicos na gestação. Alguns estudos indicam que profissionais que trabalham em centros operatórios têm um risco maior de aborto espontâneo, possivelmente em virtude da exposição a anestésicos; outros estudos, no entanto, não encontraram essa associação.^{30,34} Um estudo de 1977, que pesquisou as gestações de 5.700 médicas, encontrou maior incidência de malformações e alterações no crescimento da prole das médicas anestesistas, quando comparada a outras especialidades.³⁵ A incidência de abortos espontâneos encontrada nesse estudo não diferiu entre os grupos. Da mesma forma, a literatura dispõe de outros estudos que não encontraram essa associação entre a exposição ocupacional a anestésicos e malformações.^{30,31} Uma metanálise publicada em 1997 incluiu 19 estudos sobre o tema e estimou um risco relativo de 1,48 (IC 95% 1,4 – 1,58) para aborto espontâneo em mulheres com exposição ocupacional a agentes anestésicos, representando um aumento de 6,24% no risco absoluto em relação ao grupo-controle.³³ Os resultados dos estudos publicados na literatura devem ser interpretados com cautela, uma vez que não se pode excluir o “viés de resposta”, inerente aos estudos que utilizam questionários para avaliar a exposição. Ademais, deve-se ter cautela ao extrapolar para a atualidade o risco encontrado em estudos mais antigos, pois foram desenvolvidos e aprimorados métodos de redução das concentrações de anestésicos encontrados no ar em salas operatórias (métodos de reciclagem do ar expirado pelo paciente em anestesia, uso de anestesia local ou endovenosa).

O monóxido de carbono é rapidamente absorvido pelos pulmões e transferido pela placenta para a circulação fetal. Em adultos, os sintomas de intoxicação são progressivos e incluem cefaleia, vertigem, náusea, vômitos, confusão mental, colapso, coma e morte por asfixia. Os efeitos tóxicos da exposição aguda são causados por privação de oxigênio, em virtude da formação de carboxiemoglobina. Em gestantes, alguns casos de intoxicação por monóxido de carbono têm sido associados a morte fetal intrauterina, déficits neurológicos e disgenesias nas crianças sobreviventes, entretanto, esse tipo de toxicidade tem sido visto com mais frequência em intoxicação materna severa, a ponto de provocar sintomas.³² Também há relatos de recém-nascidos normais, após intoxicação materna por monóxido de carbono.³² Um estudo de mais de 52.000 gestações mostrou uma associação entre a exposição ambiental a monóxido de carbono e prematuridade do parto.³⁶ Esta relação seria dose-dependente e, portanto, aponta para a existência de risco ainda maior em gestantes expostas a monóxido de carbono em seus trabalhos, uma vez que, presumivelmente, as concentrações desse gás seriam maiores do que aquelas encontradas no ambiente.

Conduta: apesar de não haver padrões de toxicidade bem estabelecidos, não se pode excluir o risco reprodutivo da exposição ocupacional a gases anestésicos e ao monóxido de carbono, devendo evitar-se o contato com tais agentes durante a gestação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fowler JR, Culpepper L. Work and pregnancy, disponível em www.uptodateonline.com
2. Bentur Y, Zaltzein E, Koren G. Occupational exposures known to be human reproductive toxins. In: Koren G. *Maternal-fetal toxicology – A clinician's guide*. Segunda Edição. Toronto: Editora Marcel Dekker, 1994.
3. Bentur Y, Koren G. The common occupational exposures encountered by pregnant women. In: Koren G. *Maternal-fetal toxicology – A clinician's guide*. 2nd ed. Toronto: Editora Marcel Dekker, 1994.
4. McClain RM, Becker BA. Teratogenicity, fetal toxicity, and placental transfer of lead nitrate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1975, 31:72-82.
5. Bellinger D, Leviton A, Waternaux C et al. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 1987, 316:1037-1043.
6. Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL et al. Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics*, 1987, 80:721-30.
7. Dietrich KN, Berger OG, Succop PA et al. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: intellectual attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol*, 1993, 15:37-44.
8. Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR et al. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. *N Engl J Med*, 1992, 327:1279-84.
9. Blackwell R, Changa A. Video Display Terminals and Pregnancy. A Review. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988, 95:446-53.
10. Kurppa K, Holmberg PC, Rantala K et al. Birth defects and exposure to video display terminals during pregnancy. *Scand J Work Environ Health*, 1985, 11:353-6.
11. Health effects of video display terminals. Council on Scientific Affairs. *JAMA*, 1987, 257:1508-12.
12. Alfonso JE, De Alvarez RR. Effects of mercury on human gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1960, 80:145-54.

13. Mandel ID. Amalgam hazards. an assessment of research. *J Am Dent Assoc*, 1991, 122:62-5.
14. Vimy MJ, Takahashi Y, Lorscheider FL. Maternal-fetal distribution of mercury (203Hg) released from dental amalgam fillings. *Am J Physiol*, 1990, 258:939-45.
15. Fitzgerald WF, Clarkon TW. Mercury and Monom ethylmercury: Present and Future Concerns. *Environ Health Perspect*, 1991, 96:159-66.
16. Hathaway CJ, Proctor NH, Hughes JP, Fischman ML. Proctor and Hughes' Chemical Hazards of the Workplace, 3rd ed. New York: Van Nostrand Reinhold 1991, p. 369-71.
17. Matsumoto H, Koya G, Takeuchi T. Fetal Minamata disease. A neuropathological study of two cases of intrauterine intoxication by a methyl mercury compound. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1965, 24:563-74.
18. Snyder RD. Congenital mercury poisoning. *N Engl J Med*, 1971, 284:1014-6.
19. Harada M. Minamata disease. Methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Critical Review Toxicology*, 1995, 25(1):1-24.
20. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1995-1996 Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposures Indices. Cincinnati, Oh, 1995-1996.
21. Stern AH. Re-evaluation of the reference dose for methylmercury and assesment of current exposure levels. *Risk Anal*, 1993, 13(3):355-64.
22. Gilbert SG, Grant-Webster KS. Neurobehaviorial effects of developmental methylmercury exposure. *Environ Health Perspect*, 1995, 103(Suppl 6):135-42.
23. Axelrad DA, Bellinger DC, Ryan LM et al. Dose-response relationship of prenatal mercury exposure and IQ: an integrative analysis of epidemiologic data. *Environ Health Perspect*, 2007, 115:609-15.
24. Axelsson G, Lutz C, Rylander R. Exposure to Solvents and outcome of pregnancy in University Laboratory Employees. *Br J Ind Med*, 1984, 41:305-12.
25. Paraf F, Lewis J, Jothy S. Acute Fatty liver of pregnancy after exposure to toluene. A Case Report. *J Clin Gastroenterol*, 1993, 17:163-5.
26. Bentur Y. Ionizing and nonionizing radiation in pregnancy. In: Koren G. *Maternal-fetal Toxicology – A clinician's guide*. 2nd ed. Toronto: Editora Marcel Dekker, 1994.
27. National Council on Radiation Protection and Measurements: Medical Radiation Exposure of Pregnant and Potentially Pregnant Women. NCRP Report, 1979, 54:32.
28. Otake M, Schull WJ. In Utero Exposure to A-bomb radiation and mental retardation: a reassessment. *Br J Radiol*, 1984, 57:409-14.
29. Delivoria-Papadopoulos M, Coburn RF, Forster RE. Cyclic Variation of Rate of Carbon Monoxide Production In Normal Woman. *J Appl Physiol*, 1974, 36:49.
30. Vessey MP, Nunn JF. Occupational hazards of anaesthesia. *Br Med J*, 1980, 281:696-8.
31. Occupational disease among operating room personnel: a national study. Report of an Ad Hoc Committee on the Effect of Trace Anesthetics on the Health of Operating Room Personnel, American Society of Anesthesiologists. *Anesthesiology*, 1974, 41(4):321-40.
32. Astrup P, Olsen HM, Trolle D et al. Effect of moderate carbon-monoxide exposure on fetal development. *Lancet*, 1972, 2:1220-2.
33. Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 1997, 54(8):541-8.
34. Reproductive Toxicology Center. Disponível em www.reprotox.org
35. Pharoah PO, Alberman E, Doyle P et al. Outcome of pregnancy among women in anesthetic practice. *Lancet*, 1977, 1:34-6.
36. Ritz B, Yu F. The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children born in southern California between 1989 and 1993. *Environ Health Perspect*, 1999, 107(1):17-25.

CONTAMINANTES AMBIENTAIS

ANDRÉ ANJOS DA SILVA
LEONARDO SANTOS HOFF
ROSANA MIZUNSKI PERES

INTRODUÇÃO

Todas as nações industrializadas se deparam atualmente com problemas decorrentes da contaminação ambiental, enquanto os países em desenvolvimento, que estão em fase de industrialização, também já podem se confrontar com esse problema. Para se entender essa questão, basta saber que o lixo tóxico é o problema ambiental mais sério nos Estados Unidos, sendo estimado, de acordo com o U.S. Government Accounting Office, que há mais de 400.000 sítios ativos com resíduos tóxicos depositados, ao longo de minas, lagoas e depósitos de água.¹ Como fator que aumenta a complexidade dessa situação, uma estimativa de 1999 apontou que há cerca de 70 mil agentes químicos em uso nos EUA (*U.S. Environmental Protection Agency*, 1999), com mais de 35 mil pesticidas registrados pela *Food and Drug Administration* (FDA), no mínimo 1.500 agentes químicos em cosméticos e cerca de 1.200 componentes em produtos domiciliares, além da contaminação industrial da água e de alimentos por mais de 700 tipos diferentes de compostos.¹

O ambiente, durante a gestação, pode ser dividido em três categorias: o ambiente geral, que inclui ar, água e solo; o ambiente físico, que inclui temperatura e radiação; e o ambiente materno, que inclui o *status* metabólico da mãe, características genéticas, *status* físico-uterino e qualquer droga ou químico a que a mãe seja exposta. Os efeitos adversos teóricos, no que concerne à toxicidade dos agentes ambientais que podem ser detectados em humanos, variam em relação ao período no qual a substância inicia sua toxicidade e ao tipo de indivíduo que sofre a exposição. De modo geral, a exposição a tais contaminantes, causando alterações patológicas no desenvolvimento, pode ocorrer

ou no período pré-concepcional pela exposição dos pais, ou pela exposição materna durante a gestação, ou diretamente para a prole no período pós-natal pela amamentação.

Cabe ressaltar, porém, que as exposições a contaminantes ambientais, mesmo que por curtos períodos e em baixos níveis, podem comprometer sistemas fisiológicos com maior significância em subpopulações mais sensíveis (isto é, crianças, mulheres em idade reprodutiva e idosos). Em tais populações, os contaminantes ambientais podem iniciar alterações em mais baixos níveis, em comparação com os demais. Alguns estudos mostram associação entre exposições a baixos níveis de contaminantes ambientais

Quadro 1 – Efeitos adversos relacionados à toxicidade de um agente ambiental.

Período e tipo de indivíduo em que a substância inicia a sua toxicidade	Exemplos de efeitos adversos
Toxicidade em adultos	Libido, comportamento, função endócrina, reprodução (gametogênese, tempo de vida reprodutiva, teratogênese para a prole futura).
Toxicidade materna → toxicidade para o recém-nascido/lactente (alteração da fisiologia e do metabolismo durante a gestação e lactação)	Suscetibilidade a toxinas, qualidade e quantidade do leite, acúmulo de metabólitos tóxicos no leite materno.
Toxicidade no desenvolvimento → toxicidade direta embriofetal	
Pré-implantação e implantação	Fertilização, mobilização e sobrevivência da célula-ovo fertilizada.
Desenvolvimento embriônico	Crescimento e diferenciação, organogênese, sobrevivência.
Desenvolvimento da placenta	Crescimento.
Desenvolvimento fetal	Crescimento e diferenciação, função de órgãos e de sistemas, sobrevivência, peso ao nascer.
Desenvolvimento pós-natal	Funções imunes e endócrinas, sistema nervoso central e periférico, função sexual, outras funções celulares (carcinogênese transplacentária), sobrevivência, função de outros órgãos e de sistemas.

Adaptado de Sullivan *et al.*, 1993; Hansen *et al.*, 1998; Carpenter *et al.*, 1998.

Quadro 2 – Agentes ambientais comprovadamente teratogênicos.

TERATÓGENO	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS
Irradiação	Microcefalia, retardo mental, anomalias oculares (efeitos dependentes de dose e tempo de exposição). Não existe risco detectável com exposição a raio X inferior a 5 rad.
Metilmercúrio	Microcefalia, anomalias dentárias, retardo mental, deficiência de crescimento, tônus muscular alterado, cegueira, surdez.
Bifenis policlorinados (PCBs)	Retardo de crescimento intrauterino, distúrbio comportamental, calcificação anormal do crânio, hipoplasia de unhas, pigmentação de gengivas e unhas.

Adaptado de Kalter e Warkany, 1983; Beckman e Brent, 1986; Winter *et al.*, 1988; Shepard, 1992.

e efeitos na saúde embriofetal, de forma mais notável, baixo peso e alterações imunológicas.² Os fetos costumam ser mais afetados que os adultos pelos agentes tóxicos ambientais, entre outros motivos, pela diferença no tipo de exposição e imaturidade fisiológica, acarretando, entre outros resultados, baixos níveis de enzimas necessárias para a sua detoxificação.³

Apesar de haver uma crença geral, por parte da literatura leiga e da população, de que todos os contaminantes ambientais causam defeitos congênitos, mais especificamente malformações congênitas, as estimativas científicas não apoiam essa ideia. Isto é, para a maioria dos poluentes industriais encontrados no ambiente, não há evidências científicas de que estes causem malformações congênitas ou danos funcionais na prole exposta.⁴

Particularmente em relação ao Brasil, o problema da poluição ambiental atinge dimensões alarmantes, requerendo a adoção de medidas urgentes, no que concerne à minimização dos riscos à saúde reprodutiva da população.⁴ Como fator agravante, há bem menos estudos conduzidos em países em desenvolvimento do que nos desenvolvidos.

PRINCIPAIS CONTAMINANTES AMBIENTAIS

Solventes orgânicos

Solventes orgânicos e os vapores emitidos por eles são muito comuns em nosso ambiente. Químicos da classe dos solventes incluem hidrocarbonetos alifáticos, hidro-

carbonetos halogenados, álcoois alifáticos, glicóis, éteres glicóis e hidrocarbonetos aromáticos.⁵ Combustíveis (mistura de vários hidrocarbonetos) e aditivos também estão incluídos nessa classe.

A questão de os solventes químicos causarem ou não efeitos reprodutivos adversos não pode ser esclarecida efetivamente sem o conhecimento de quais agentes estão envolvidos e sem ter informação sobre os níveis de exposição. A natureza diversa desses agentes e a imprecisão para o cálculo das doses envolvidas numa exposição ocupacional têm dificultado gerar afirmações sobre os solventes. Estudos em animais demonstraram efeitos tóxicos consistentes em resposta à exposição prolongada a altas doses de solventes orgânicos, um efeito que pode ser predito com base na toxicidade materna apenas. O fator crítico que determina a toxicidade para qualquer composto é a dosagem e o tempo de duração da exposição.¹

Benzeno

O benzeno é utilizado comumente como solvente industrial e pode ser encontrado na gasolina e em algumas tintas empregadas na construção civil. O contato com a pele é uma barreira efetiva para a sua absorção, mas em razão de sua alta volatilidade, a inalação é também uma rota comum de exposição. A intoxicação aguda é caracterizada pela excitação transitória e depressão do sistema nervoso central; e a intoxicação crônica induz hipoplasia de medula óssea e anemia aplástica. Parece ser também um fator etiológico para leucemia humana.⁶

Um estudo de caso-controle de 250 mulheres, expostas em suas atividades ocupacionais ao benzeno, relatou possíveis efeitos adversos, incluindo abortos espontâneos, prematuridade e complicações neonatais. Nenhuma anomalia congênita foi observada.⁷

Em um estudo retrospectivo de efeitos da contaminação da água e resultados do nascimento em uma área de Nova Jersey foi demonstrada uma associação entre a exposição materna mensal ao benzeno, com defeitos de tubo neural, e os defeitos cardíacos maiores.⁸ Foram encontradas também associações de tricloroetileno com defeitos do sistema nervoso central, defeitos de tubo neural e fendas orais; de tetracloroetileno com defeitos de fendas orais; de dicloroetileno com defeitos do sistema nervoso central e fendas orais; e de 1,2-dicloroetano com defeitos cardíacos maiores.

Gasolina

A gasolina, mistura de metano, etano, propano e butano, tem se mostrado teratogênica em animais. Fertilidade prejudicada e alterações menstruais foram resultados da exposição ocupacional de mulheres à produção de gasolina.⁹

Uma possível “síndrome da gasolina fetal”, que inclui hipertonia, escafocefalia, microcefalia e retardo mental, foi proposta como consequência da intoxicação materna por essa substância.¹⁰

Tolueno e xileno

O tolueno e o xileno estão entre os solventes industriais mais amplamente utilizados. Tolueno é o principal componente da gasolina e é usado como solvente para tintas, laquês e adesivos. É utilizado na produção de químicos industriais, como benzeno, benzil, derivados de benzoil e sacarina. O tolueno atravessa a placenta e as exposições maternas a essa substância têm sido associadas a efeitos adversos na prole.

Uma associação com exposição ocupacional ao tolueno, ao menos três vezes por semana no início da gestação, foi observada em um estudo de caso-controle de 206 abortos espontâneos entre mulheres que trabalhavam em laboratório.¹¹

Microcefalia, disfunção do sistema nervoso central, deficiência de crescimento e anomalias crânio-faciais, similares às encontradas na síndrome do álcool fetal, foram descritas em crianças nascidas de mulheres que cheiraram tolueno recreacionalmente durante a gestação.¹¹⁻¹³

O xileno também é um solvente utilizado em tintas, laquês e adesivos. A rota mais comum de exposição é pela inalação. Alguma absorção do líquido pela pele também pode ocorrer. Um grande número de relatos e revisões de estudos da teratogenicidade do xileno, em roedores, conclui que ele pode ser fetotóxico, mas isso pode ser devido à toxicidade materna por químicos.¹

Metais pesados

A exposição ocupacional a metais pesados, como o chumbo, mercúrio, cádmio e níquel, ocorre em uma variedade de indústrias. Além disso, a industrialização tem aumentado o nível ambiental geral de certos metais pesados, como chumbo e mercúrio. A exposição ocupacional adicionada a uma grande carga ambiental pode pôr o feto sob um risco aumentado. A transferência placentária de metais pesados ocorre, e correlações entre níveis de sangue materno, sangue de cordão e placenta têm sido realizadas.¹⁴

Metais são toxicologicamente de especial interesse, em razão de sua ocorrência natural no ambiente. Os metais pesados não são biodegradáveis e, desta maneira, eles tendem a se acumular nos sistemas biológicos e não biológicos. Os metais livres no ambiente podem ser bioconcentrados e entrar na cadeia alimentar.¹

Os metais de maior interesse para a teratologia são o chumbo e o mercúrio orgânico.

Chumbo

A toxicidade do chumbo já foi reconhecida há séculos, mas a utilidade de suas várias formas tornou-o amplamente disponível em muitas sociedades. Sua principal rota de exposição é por meio de alimentos e bebidas. Estudos em animais e humanos indicam que o chumbo pode ser transferido da placenta para o feto.

Geralmente os sais aquil de chumbo não foram associados a efeitos teratogênicos em animais. Sais de chumbo inorgânico foram associados a malformações do sistema nervoso e central, assim como a fenda palatina em camundongos, defeito de cauda em *hamsters* e hidronefrose, além de defeitos esqueléticos em ratos. A administração de chumbo em camundongos, no oitavo dia de gestação, resulta em fertilidade prejudicada na descendência feminina, atribuída à toxicidade para as células germinativas primordiais.¹

Há mais de 100 anos foram levantadas suspeitas dos efeitos tóxicos do chumbo em mulheres gestantes que trabalhavam com sais dessa substância. Natimortalidade e abortos espontâneos eram comuns nessa comunidade.¹⁵ Há dados que demonstram os riscos adversos do chumbo, mas nenhuma associação clara com malformações congênitas. Como citado em uma revisão dos efeitos do chumbo em humanos, associações significativas têm sido feitas entre exposição ao metal e prematuridade, baixo peso ao nascer, reduzido crescimento pós-natal, aumento da incidência de anomalias congênitas menores e déficits precoces no *status* neurológico ou comportamental pós-natal.¹⁶

Mercúrio

No grupo do mercúrio estão incluídos mercúrio inorgânico ou metálico, o composto mais tóxico do mercúrio – metilmercúrio – e sais de mercúrio nas formas orgânicas e inorgânicas. A contaminação do mercúrio no ambiente se dá por meio de descargas de resíduos de cloreto e soda cáustica da indústria, de catálise de mercúrio utilizada na indústria, de fungicidas usados na indústria de papel e fibra de madeira, de subprodutos da indústria farmacêutica e queima de combustíveis fósseis. Outras fontes incluem resíduos de produtos médicos e laboratoriais e o mercúrio de ocorrência natural em formações geológicas.¹

Praticamente todos os compostos do mercúrio são teratogênicos em animais. Modelos animais de embriotoxicidade do mercúrio inorgânico associaram exposições pré-natais a uma variedade de defeitos congênitos, muitos destes não aparecendo em relatos de casos de humanos; mas os efeitos neurológicos são geralmente consistentes com a experiência humana. O potencial marcado para a toxicidade reprodutiva do mercúrio orgânico, como o metilmercúrio, não parece se aplicar ao mercúrio inorgânico. O mercúrio inorgânico é lipofílico, então o vapor deste é distribuído mais facilmente no tecido cerebral do que os sais de mercúrio. Entretanto, o mercúrio não cruza a placenta facilmente. Roedores gestantes expostas a altas concentrações de vapor de mercúrio ou alimentadas com mercúrio inorgânico mostraram um aumento em natimortalidade, anomalias congênitas e mortalidade neonatal na sua prole.¹

Na metade dos anos 1960, a toxicidade do mercúrio se tornou altamente divulgada após um surto de paralisia cerebral e microcefalia em recém-nascidos na baía de Minamata, Japão.¹⁷ Essas anormalidades foram causadas pelo consumo de peixes contaminados na baía. Desde esse incidente, a intoxicação fetal com mercúrio inorgânico é chamada de “enfermidade de Minamata”. Intoxicações similares também ocorreram no Iraque por meio de sementes contaminadas com metilmercúrio, que foram utilizadas na fabricação de pães.¹⁸ Nessa população, crianças expostas no útero demonstraram retardo psicomotor e paralisia cerebral.

CONTAMINANTES INDUSTRIAIS DIVERSOS

Há vários relatos na literatura sobre a emissão de contaminantes industriais e suspeitas de efeitos adversos na gestação. Autores nigerianos¹⁹ observaram que uma grande maioria de defeitos congênitos orofaciais, registrados no hospital universitário em Port Harcourt, provinha de áreas com alta concentração de refinarias de petróleo. Também a relação entre a emissão de contaminantes de indústrias petroquímicas e efeitos adversos da gravidez foi avaliada em Stegungsun, uma pequena área da Suécia,²⁰ localizada a 1 km de cinco indústrias petroquímicas. O etileno é o principal contaminante da área, com uma concentração média no ar de 10.550 ppb. Concentrações menores que 6 ppb foram observadas na região para propileno, etano, propano e fenol. Os resultados observados, segundo os autores, não apoiam a hipótese de que a exposição nessa comunidade aumente o risco para efeitos reprodutivos adversos.

Em Kanawha, Virgínia, nos Estados Unidos, entre 1970 e 1974, houve um aumento aparente na frequência de defeitos do sistema nervoso central, que num período posterior voltou aos níveis basais. Inicialmente, este pico foi associado às indústrias de transformação de cloreto de vinila, localizadas nesse local; os estudos epidemiológicos realizados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), entretanto, afastaram essa possibilidade.²¹

De maneira geral, os estudos epidemiológicos ambientais são dificultados pela coexistência de muitos fatores confundidores na investigação de um agente específico, podendo falhar em detectar novos ou mesmo antigos agentes teratogênicos ambientais. Particularmente nesse caso, a falta de evidências associando algum contaminante ambiental a um risco elevado de ocorrência de defeitos congênitos não é indicativa de sua segurança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shardein, LJ. Principles of teratogenesis applicable to drug and chemical exposure. In: Shardein, LJ (ed.) *Chemically Induced Birth Defects*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

2. Weisglas-Kuperus N, Sas TC, Koopman-Esseboom C, Van Der Zwan CW, De Ridder MA et al. Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. *Pediatr Res*, 1995, 38(3):404-10.
3. Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (3):451-60.
4. Castilla EE, Adams J. Genealogical information and the structure of rural Latin- American populations: reality and fantasy. *Hum Hered*, 1996, 46(5):241-55.
5. Cornish HH. Solvents and vapors. In: Doull J, Klaassen CD, Amdur MO, (eds). *Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of Poisons*. 2nd ed. Macmillan, New York, 1980, p. 468-496.
6. Reproductive Toxicology Center (RTC). *Reprotox*. Software, Washington DC.
7. Mukhametova IM, Vozovaya MA. Reproductive power and the incidence of gynecological affections in female workers exposed to the combined effect of benzine and chlorinated hydrocarbons. *Gig Tr Prof Zabol*, 1972, 16 6-9.
8. Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, Sarvin JE. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol*, 1995, 141:850-862.
9. Mattison DR. Clinical manifestation of ovarian toxicity. In: R.L. Dixon, (ed.) *Reproductive Toxicology*. New York: Raven Press, 1985, p. 109-130.
10. Hunter AG, Thompson D, Evans JA. Is there a fetal gasoline syndrome? *Teratology*, 1979, 20:75-79.
11. Taskinen H, Kyyronen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm ML. Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med*, 1994, 36:311-319.
12. Hersh JH, Padruich PE, Rogers G, Weisskopf B. Toluene embryopathy. *J Pediatr*, 1985, 106: 922-927.
13. Pearson MA, Hoyme HE, Seaver LH, Rimsza ME. Toluene embryopathy: delineation of the phenotype and comparison with fetal alcohol syndrome. *Pediatrics*, 1994, 93:211-215.
14. Strassner TH, Chyu KJ. Environment and pregnancy. In *Gleicher: Principles and practice of medical therapy in pregnancy*. Stanford: Appleton & Lange, 1998, p. 78-95.
15. Scanlon JW. Dangers to the human fetus from certain heavy metals in the environment. *Rev Environ Health*, 1975, 2:39-64.
16. Dietrich KN. Human fetal lead exposure: intrauterine growth, maturation, and postnatal neurobehavioral development. *Fundam Appl Toxicol*, 1991, 16:17-19.
17. Snyder RD. Congenital mercury poisoning. *N Engl J Med*, 1971, 284:1014- 1016.
18. Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA, Clarkson TW, Doherty RA, Greenwood MR, Giovanoli-Jakubek T. Perinatal methylmercury poisoning in Iraq. *Am J Dis Child*, 1976, 130:1070-1076.
19. Datubo-Brow DD, Kejeh BM. Congenital Cleft Deformities in Rivers State of Nigeria: Is there any association with environmental pollution?. *J R Coll Surg Edinb*, 1989, 34:329-331.
20. Axelsson G, Molin Y. Outcome of pregnancy among woman living near petrochemical industries in Sweden. *Int J Epidemiol*, 1988, 17(2):363-369.
21. Edmonds L D, Anderson C E, Flynt JJW, James LM. Congenital central nervous system malformations and vinyl chloride monomer exposure: a community study. *Teratology*, 1978, 17:137-142.

ÁLCOOL, FUMO E OUTRAS DROGAS

DANIEL TORNAIM SPRITZER
JULIANO PERUZZO
ROSSANA MIZUNSKI PERES

ÁLCOOL

O etanol é reconhecidamente o teratígeno mais utilizado em nível mundial, sendo capaz de causar abortamentos, aumentar a taxa de natimortalidade e de disfunções no sistema nervoso central. A exposição pré-natal ao álcool é responsável pelo maior número de defeitos congênitos que poderiam ser evitados.

Aspectos históricos e epidemiológicos do uso de álcool na gestação

Há um amplo reconhecimento através da História dos efeitos adversos do consumo de álcool durante a gestação, havendo referências desde a antiguidade denunciando os perigos de tal uso. Contudo, até o final da década de 1960, o problema não foi abordado com relevância na literatura mundial.¹

Foi a partir do estudo de Lemoine *et al.*, em 1968, descrevendo um quadro de dismorfias faciais e de distúrbios psicomotores, em 25 filhos de mulheres alcoólatras, que se iniciou a pesquisa do álcool como um agente teratogênico. Logo após, em 1973, Jones e Smith descreveram o mesmo padrão de alterações na morfogênese e disfunção do sistema nervoso central em 8 crianças, cujas mães eram alcoólatras crônicas, sendo introduzido, a partir deste estudo, o termo Síndrome do Álcool Fetal (SAF), para definir este conjunto de características associadas ao alcoolismo materno, caracterizado por malformações, dismorfias principalmente faciais, retardo de crescimento, retardo da maturação psicomotora e desenvolvimento intelectual diminuído.²

Após o surgimento de centenas de relatos de casos e de estudos epidemiológicos nos últimos 25 anos, atualmente esta síndrome é reconhecida como a principal causa de retardo mental em países desenvolvidos.³

Estima-se que 2 a 5% das mulheres norte-americanas abusem do álcool,⁴ e entre as gestantes, um estudo abrangendo 5.983 grávidas nos Estados Unidos demonstrou que 14,6% consumiam álcool, enquanto 2,1% fizeram uso de álcool com frequência durante a gestação.⁵ Rosett e Weiner⁶ verificaram que 5 a 10% das gestantes bebem em níveis suficientemente altos para pôr seus fetos em risco. Adicionalmente, o aumento do uso de drogas ilícitas, em certos grupos populacionais de alto risco, também pode contribuir para o aumento do uso de etanol.⁷

Em relação a estatísticas brasileiras, na amostra de pacientes que consultam o Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) de Porto Alegre, RS, em torno de 30,4% das gestantes referem o consumo de álcool, em quantidade não especificada, durante a gravidez.⁸

Passagem transplacentária e etiopatogênese

O etanol se distribui livremente no tecido fetal, alcançando as mesmas concentrações no sangue materno, isto porque as enzimas hepáticas fetais, particularmente a álcool desidrogenase, estão em baixos níveis, ocorrendo uma difusão passiva por gradiente de concentração.⁹

Apesar de não haver ainda um pleno entendimento do mecanismo teratogênico induzido pelo etanol na SAF, acredita-se que possa levar à hipoxia fetal e restrição de crescimento intrauterino por interferir nas circulações placentária e fetal, provavelmente pela síntese de prostanoídes. O acetaldeído, por sua vez, sendo um produto altamente tóxico da oxidação do etanol, que apresenta facilidade de difusão transplacentária por suas características farmacocinéticas, pode também vir a ter um efeito direto no desenvolvimento embrionário, apesar de não haver uma explicação para o seu mecanismo de teratogênese.^{10,11}

Contudo, independentemente do mecanismo preciso de teratogênese, o efeito danoso final da exposição ao etanol ou a seus metabólitos, é a interferência na proliferação normal e a migração de células neuronais e gliais.¹²

Estudos em animais

Os estudos em animais basicamente encontraram três tipos de efeitos adversos distintos na prole exposta ao etanol intraútero:

- a) Defeitos estruturais e fisiológicos, manifestados como tamanho reduzido da prole, além de muitos defeitos morfológicos, os quais variavam entre as espécies estudadas.¹
- b) Efeitos no desenvolvimento: manifestados por diminuição no peso ao nascer e pequeno tamanho na prole, assim como dificuldade de locomoção, dificulda-

- des de sucção e alimentação, incoordenação, aumento da taxa de natimortalidade e de mortalidade neonatais.¹
- c) Hiperatividade e defeitos de aprendizado: relacionados a baixos níveis de serotonina no sistema nervoso central, assim como diminuição da capacidade de aprendizagem.¹

Efeitos teratogênicos do etanol em humanos

De um ponto de vista simplificado, o risco teratogênico para uma criança que sofreu uma exposição intrauterina ao etanol é estimado como de moderado a alto, se a gestante for considerada uma usuária pesada de álcool, isto é, bebe mais de seis drinques, copos de vinho ou cerveja por dia. Neste caso, a quantidade e a qualidade de dados disponíveis na literatura para se chegar a essa conclusão são de boa a excelente. Assume-se que uma exposição única ou intermitente que resulte em altos níveis séricos de álcool, na gestante, é suficiente para produzir efeitos comportamentais e cognitivos na prole exposta. Acredita-se ainda que episódios de embriaguez possam produzir efeitos mais severos na prole do que a exposição crônica moderada, pois o álcool em altas doses induz apoptose no córtex cerebral em desenvolvimento. Contudo, se a gestante for uma usuária moderada de álcool, isto é, bebe menos de dois drinques, copos de vinho ou de cerveja por dia, o risco teratogênico seria menor, porém não há comprovação da segurança da ingestão de tais doses.

Em vista das controvérsias encontradas na literatura e aos relatos de casos que associam o consumo de níveis moderados de álcool pelas gestantes aos efeitos adversos na prole, não se pode estabelecer uma dose segura de consumo de álcool durante a gestação, sendo as mulheres grávidas aconselhadas a se abster do consumo de álcool.

Para fins de simplificação, os efeitos do etanol sobre o feto podem ser divididos em duas entidades:

- a) Síndrome do álcool fetal (SAF):** termo utilizado para descrever o conjunto de sinais encontrados na criança associadas ao alcoolismo materno (Quadro 1).
- b) Efeitos relacionados ao álcool (ERA):** designação dada aos indivíduos que não possuem todas as características para serem ditos portadores de SAF, mas apresentam malformações e/ou desordens neuropsicomotoras associadas ao consumo materno de álcool (Quadro 2).

Considerações práticas

Devido às comprovações sobre o efeito teratogênico do etanol e às controvérsias sobre a existência de doses consideradas seguras, o conselho mais adequado para a mulher, que é gestante ou planeja gestar, é a abstinência de álcool.¹¹

Quadro 1 – Efeitos do álcool sobre o feto: síndrome do álcool fetal (saf)**Efeitos do álcool sobre o feto: síndrome do álcool fetal (saf)**

- 1. Dismorfias faciais:** fissuras palpebrais curtas, filtro nasal achatado, face média hipoplásica, pregas epicânticas, ponte nasal baixa, baixa implantação de orelhas, lábio superior fino.
- 2. Evidências de retardo de crescimento, por um dos três seguintes critérios:** baixo peso ao nascer para a idade gestacional, perda de peso com o decorrer do tempo não devido à nutrição, ou peso desproporcionalmente baixo para a altura.
- 3. Evidências de anomalias do sistema nervoso central, por um dos seguintes critérios:** perímetro cefálico diminuído ao nascimento, anomalias cerebrais estruturais (como microcefalia, agenesia parcial ou completa do corpo caloso, hipoplasia cerebelar) ou sinais neurológicos (como diminuição do controle da motricidade fina, perda de audição neurossensitiva, coordenação ocular pobre). É necessário ressaltar que a ocorrência de anomalias centrais ou de linha média, tais como agenesia de corpo caloso, septo pelúcido cavado, holoprosencefalia ou fendas faciais medianas, é um reflexo da linha média como um campo de desenvolvimento vulnerável a agentes teratogênicos, como o álcool, explicando assim, em parte, alguns dos achados que compõem o espectro de malformações craniofaciais e de sistema nervoso central existente na síndrome do álcool fetal.

Adaptado de Mattson SN, Riley EP, Gramling L, 1997. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, 1997. Peres RM, Sanseverino MTV, Stein SR, 1999.

CIGARRO

O fumo é um dos comportamentos mais prejudiciais durante a gestação, e seus vários componentes causam dano, tanto para a mãe como para o feto, de diferentes maneiras. Sabe-se que a nicotina diminui o fluxo placentário e a circulação fetal, causando episódios de hipóxia-isquemia e desnutrição no feto; o monóxido de carbono reduz a oferta de oxigênio materno e fetal, o chumbo é uma neurotoxina e alguns hidrocarbonetos encontrados no cigarro são mutagênicos. Os riscos são grandes para fumantes pesadas, uma vez que existe uma relação dose-dependente entre o consumo de cigarro pela mãe e consequências adversas na prole.¹⁷ Esses riscos podem ser bem menores em mulheres que interrompem o fumo durante a gravidez.¹⁸⁻²⁰

Infertilidade

O fumo está implicado em aumento de 30% de infertilidade no período desde a parada do anticoncepcional até a concepção, e a chance de não engravidar no período de 1 ano é duas a três vezes maior, além de diminuir a função ovariana a aumentar a

Quadro 2 – Efeitos do álcool sobre o feto: efeitos relacionados ao álcool (ERA)

Efeitos do álcool sobre o feto: efeitos relacionados ao álcool (ERA)

1. Malformações congênitas relacionadas ao álcool

- **Cardíacas:** defeitos de septo atrial e ventricular, grandes vasos aberrantes, tetralogia de Fallot.
- **Esqueléticas:** hipoplasia de unhas, quinto dedo curto, sinostose radioulnar, contraturas flexoras, campodactília, clinodactilia, síndrome de Klippel-Feil, hemivértebras, peito escavado, escoliose.
- **Renais:** rins aplásicos, displásicos ou hipoplásicos, rins em forma de ferradura, duplicação renal, hidronefrose.
- **Oculares:** anomalias vasculares da retina, problemas de refração secundários a globos oculares pequenos, estrabismo.
- **Auditivas:** perda auditiva condutiva ou neurossensorial.
- **Outras:** lábio leporino com ou sem fenda palatina, etc.

2. Desordens neuropsicomotoras relacionadas ao álcool

- Evidências de anomalias do desenvolvimento neurológico, como as citadas previamente para a síndrome do álcool fetal.
- Evidências de padrões complexos de comportamentos, anomalias cognitivas que são incompatíveis com o nível de desenvolvimento e não podem ser explicadas pelo *background* familiar ou ambiental somente, tais como dificuldade de aprendizado, déficit no rendimento escolar, controle pobre de impulsos, problemas nas percepções sociais, déficit de linguagem expressiva e receptiva e de memória, risco elevado de adição a drogas e álcool. Capacidade precária para abstração ou metacognição, déficits específicos para cálculos matemáticos ou problemas de memória, atenção ou julgamento.

3. Transtornos comportamentais

- Maior tendência a terem comportamentos agressivo, delinquente ou qualquer outro tipo de distúrbio comportamental. Crianças expostas a qualquer dose de álcool no período pré-natal apresentaram 3,2 vezes mais comportamento delinquente, quando comparadas às crianças não expostas.³³

Adaptado de Mattson SN, Riley EP, Gramling L, 1997. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, 1997. Peres RM, Sanseverino MTV, Stein SR, 1999. Day, NL; Richardson GA, 1991.

infertilidade tubária. Pelo lado paterno, diminui a qualidade do espermatozoide, mas sem implicações no tempo até a concepção.

Abortamento espontâneo

Estudos a este respeito são controversos; alguns estabelecem uma relação pequena e outros indicam que este pode ocorrer com frequência 20 a 80% maior entre mulheres fumantes. Mesmo assim, tem-se certeza de que o risco é essencialmente maior para fumantes pesadas.

Alterações placentárias

O fumo está significativamente relacionado a aumento de 1,5 vez no risco de placenta prévia e descolamento, sendo este efeito dose-dependente, e responsável por aumento da mortalidade neonatal. São a vasoconstrição uterina e a redução da perfusão placentária as responsáveis diretas pela restrição do crescimento fetal intraútero.

Restrição de crescimento intrauterino

É também um efeito dose-dependente, duas vezes mais frequente em gestantes que fumam, mas que pode ser evitado cessando-se o fumo logo no início da gestação. Geralmente, apresenta-se de forma leve e é recuperado completamente durante a infância. Se todas as mulheres parassem de fumar, diminuiria em 20% o número de neonatos com “baixo peso de nascimento” e em 30% o número de recém-nascidos “pequenos para a idade gestacional”, o que é associado mais ao retardo de crescimento do que à prematuridade.

Prematuridade

Sabe-se que 5% dos casos de prematuridade são causados pelo cigarro, embora, excluindo-se as causas placentárias, ainda não se saiba o mecanismo exato. Mulheres que fumam têm 30% mais chance de terem gestações com menos de 37 semanas, e gestantes que fumam 20 cigarros por dia têm risco duas vezes maior de ruptura prematura de membranas antes das 33 semanas de gravidez.⁹

Mortalidade perinatal

Existe clara associação entre fumo materno e morte fetal entre 20 semanas de gestação e nativos até 28 dias. Há 30% mais chance de óbito perinatal e este se dá por condições relacionadas a baixo peso de nascimento, prematuridade e alterações placentárias. Atualmente, 10% dos casos de mortalidade nessa faixa são diretamente causados pelo cigarro, principalmente quando há restrição de crescimento intrauterino.

Déficit de atenção

Aparece associado ao tabagismo materno durante a gestação. Há evidências da existência de uma relação dose-dependente, isto é, quanto maior o consumo pela gestante, mais severa a sintomatologia da criança.

Déficit cognitivo

Vários estudos demonstram relação entre o consumo de cigarro pela mãe e várias formas de deficiência cognitiva nos filhos, quando comparados com filhos de mães não fumantes, como deficiência na compreensão verbal, no desenvolvimento de memória, na resolução de proble-

mas, na percepção de estímulos visuais e auditivos, além de níveis mais baixos de quociente intelectual (QI) e atraso do desenvolvimento motor. Tais achados estão relacionados, mais uma vez, à quantidade de cigarros utilizada pela mãe durante a gestação.

Malformações congênitas:

- Fendas orais são uma malformação congênita, cuja relação com o cigarro é a mais estudada, sendo a maioria dos estudos positivos para essa associação.
- Há aumento de risco de filhos com fendas faciais em mães fumantes de 273%, ocorrendo em 1 a cada 183 nascidos, sendo a proporção normal de 1 caso a cada 500 nascimentos. Este efeito mostra-se claramente dependente do número de cigarros fumados pela mãe durante a gestação. Etiologicamente, a origem das fendas é multifatorial, havendo interação de fatores ambientais (cigarro) com fatores genéticos (polimorfismo do gene do “*transforming growth factor- α* , TAQ1”). Sabe-se que há risco duas vezes maior de mulheres fumantes, cujos fetos são hetero ou homozigóticos, para este alelo incomum, darem à luz a filhos com fenda labial, e este risco é de quatro a sete vezes para fendas palatinas.

FUMO PASSIVO

Sabe-se que mesmo passivamente, o feto está exposto aos agentes tóxicos do cigarro. Há relatos de que exposição do feto à fumaça do cigarro está associada a aumento da suscetibilidade a doenças respiratórias e a mudanças no sistema imune.²¹ Além disso, filhos de mães expostas à fumaça do cigarro durante a gestação apresentam uma redução de peso significativa ao nascimento.²² O risco pode ser maior entre mulheres expostas durante todo o dia no local de trabalho, se o número de fumantes for grande e a ventilação do local não for adequada. Não há associação quando a exposição ocorre em casa, ou mesmo no trabalho, quando é por apenas um turno. Mesmo assim, o efeito é modesto, pois uma exposição passiva intensa corresponde à exposição ativa fraca, de 1 a 5 cigarros por dia.²³

COCAÍNA

Efeitos maternos

O uso de cocaína durante a gestação pode resultar em vasoconstrição focal ou sistêmica e contrações uterinas suficientemente fortes para causar ruptura completa de um útero gravídico já alterado por uma cicatriz de cesariana prévia. Já foram relatados efeitos renais, como hematuria, proteinúria, anemia hemolítica, trombocitopenia, insuficiência renal e edema pulmonar. Especula-se que as alterações causadas pela cocaína durante a

gestação assemelhem-se à pré-eclâmpsia, e talvez isto ocorra pela vasoconstrição, comum nas duas situações.²⁴

Em mulheres com uso irregular da droga (quantidade, duração e intervalo variáveis) são mais frequentes os efeitos adversos agudos, como sangramento vaginal, descolamento de placenta e natimortalidade, enquanto em gestantes com uso regular identificaram-se mais alterações crônicas (infecções sistêmicas, anemia, baixo peso de nascimento). A maior incidência de placenta prévia, ruptura prematura de membranas e abortos espontâneos também está comprovadamente associada ao uso de cocaína durante a gestação. Sabe-se ainda que as reações à cocaína são mais exacerbadas durante a gestação, sendo mais frequentes complicações como pneumotórax e convulsões.²⁴

Efeitos fetais

Por ser a cocaína um potente estimulador do sistema nervoso central (SNC) e assim alterar significativamente o nível dos neurotransmissores, e por ultrapassar rapidamente a placenta, há muitas preocupações com relação aos seus efeitos diretos e indiretos sobre o feto exposto. Estudos mostram que os efeitos da cocaína não são tão graves como os relatados originalmente, não estando ainda bem definido o real efeito tanto da cocaína como do *crack* sobre o feto. O principal temor baseia-se no seu efeito vasoconstritivo e consequente disrupção do desenvolvimento cerebral, além de se esperar alterações de padrão disruptivo em outros sistemas (por ex., restrição de crescimento intrauterino, defeitos de redução transversal de membros, etc.). Um estudo de grandes proporções (*Maternal Lifestyles Study*) não confirmou aumento na frequência de malformações cardiovasculares, geniturinárias, renais, gastrintestinais ou de SNC, que haviam sido relatadas anteriormente. Porém, evidenciaram-se em maior número sinais e sintomas neurológicos no período neonatal, como irritabilidade e agitação (10 a 15%), hipertonia, tremores, choro agudo e estado hiperalerta (menos de 5%). A taxa de crescimento dessas crianças é igual à de outras cujas mães não fizeram uso de cocaína. As alterações cognitivas, muitas vezes encontradas nos filhos de mães com história de abuso de cocaína durante a gestação, estão mais associadas aos riscos ambientais e ao baixo *status* socioeconômico do que à exposição à droga. No período neonatal mostram que essas crianças são menos responsivas a estímulos e têm mais dificuldade de orientação ao ambiente. Pesquisas evidenciam também que as alterações a longo prazo são mais corretamente justificadas pelo fato de a criança ter sido criada e cuidada num ambiente com drogas.²⁵

MACONHA

Droga recreacional de uso bastante frequente, cujo princípio ativo é o delta-9- tetraidrocanabinol (THC). Tem uso médico no tratamento do glaucoma e como antiemético durante quimioterapia do câncer.

No caso das drogas de abuso, existem muitos fatores de confusão, quando se avaliam seus efeitos adversos devido, principalmente, ao uso concomitante de outras substâncias também de abuso e às condições socioeconômicas dessas pessoas. No caso da maconha, os principais fatores que prejudicam uma investigação mais acurada são justamente o álcool e o cigarro, considerados “teratógenos legais”.

Durante a gravidez, ocorre diminuição de folato e ferritina, além de aumento de leucócitos. Seu uso não está associado a efeitos gestacionais adversos, com exceção de um aumento na taxa de trabalho de parto disfuncional e prematuro.

Como implicação perinatal, está descrita a síndrome narcótica leve de retirada e abstinência após o parto, consistindo em tremores finos, movimentos involuntários súbitos importantes e reflexo de Moro exagerado, que envolvem espontaneamente, não necessitando de tratamento. Não há evidências de aumento na frequência de malformações congênitas, baixo peso de nascimento ou alterações de linguagem. Porém, foram observados em mais de um estudo padrões disruptivos de sono em crianças com exposição pré-natal à maconha, além de maior incidência de crianças com déficit de atenção, hiperatividade e impulsividade,³⁴ podendo sugerir algum modelo teratogênico com dano significativo e persistente. Pode ainda haver interação entre a maconha e o álcool, ocasionando frequência maior de síndrome alcoólica fetal (SAF) em filhos de mães que usaram as duas substâncias do que em filhos de mães que fizeram uso isolado de álcool.²⁴⁻²⁶

OPIOIDES

Os efeitos maternos do abuso de opioides, durante a gestação, incluem trabalho de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, apresentação pélvica, hemorragia anteparto, pré-eclâmpsia, anemia, irritabilidade uterina e infecções (vírus da imunodeficiência humana – HIV, hepatite, endocardite bacteriana, sífilis). A prematuridade e o trabalho de parto reduzido parecem estar associados à hiperexcitabilidade do miométrio. Há uma relação clara entre o aumento na frequência de infecções durante a gravidez e a quantidade de opioide usada pela mãe neste período, principalmente a heroína.²⁴

Não há evidências de maior frequência de defeitos congênitos pelo uso de opioides, ou mesmo de um padrão malformativo específico. Os principais achados decorrentes da exposição aos opioides são baixo peso de nascimento, prematuridade e restrição de crescimento intrauterino, além de depressão perinatal ou asfixia.²⁴ Existe síndrome de abstinência por parte do recém-nascido aos opioides, caracterizada por sudorese, hiperirritabilidade, hipertonicidade, resposta exagerada a estímulos e, mais raramente, crises convulsivas. A fraca sucção e deglutição descoordenada podem levar a diminuição da alimentação, desidratação, alteração de eletrólitos e ganho de peso reduzido. Ainda no

período neonatal, essas crianças podem apresentar pobre resposta a estímulos visuais e auditivos bem como padrões de interação adequados.²⁸

TOLUENO

É um hidrocarboneto aromático usado como solvente orgânico, cuja forma de exposição mais comum é a inalação. É o principal componente de substâncias como gasolina, cola e tintas de *spray*. Causa euforia em doses de 500 ppm e entre 600 e 800 ppm ocasiona confusão, alucinações e incoordenação. Usuários crônicos podem chegar a 12.000 ppm.²⁸

Sabe-se que o tolueno cruza a placenta, tendo já sido identificado em diversos tecidos fetais, líquido amniótico e nos recém-nascidos. Sua teratogenicidade está relacionada principalmente à acidose metabólica materna secundária à lesão renal pela mesma substância (o número de recém-nascidos com alterações congênicas é significativamente maior em mães que apresentaram sinais de intoxicação do que em filhos de mulheres sem sinais desse tipo), variação biológica do seu metabolismo e, o que é comum quando se trata de drogas de abuso, o uso concomitante de outras substâncias, principalmente o álcool.²⁹

Em ratos e camundongos, cuja exposição ocorreu por inalação, observou-se aumento na frequência de retardo de crescimento e formação óssea com doses relativamente baixas, correspondentes à dose que causa euforia em humanos.

Em filhos de mulheres que usaram tolueno durante a gestação, observou-se maior frequência de crianças com características faciais semelhantes às da síndrome do álcool fetal, descrita como síndrome do tolueno fetal (STF), que constava de microcefalia, diminuição de diâmetro biparietal, fissuras palpebrais pequenas, hipoplasia de face média, ponte nasal baixa, nariz pequeno e lábio superior fino. Também eram evidentes restrição de crescimento intrauterino (com persistência pós-natal) e retardo de desenvolvimento neuropsicomotor. Nesses estudos, estabeleceu-se que menos da metade das mulheres fazia uso concomitante de álcool, o que torna a STF mais provável, até porque esta foi encontrada em todos os estudos em humanos com doses excessivas. A sobreposição de características entre a SAF e a STF podem sugerir uma rota (ou mecanismo) em comum de malformações craniofaciais.²⁹

ANFETAMINAS

As anfetaminas são estimulantes de ação central, que podem ser eficazes no tratamento da narcolepsia, mas são amplamente utilizadas, com ineficácia, no tratamento da obesidade. O uso recreacional de anfetaminas pode levar à ingestão da droga em grandes quantidades durante a gravidez. Em estudos com mães aditas, tem sido muito difícil

diferenciar os efeitos adversos das anfetaminas e de outras drogas (por ex., álcool), má-nutrição materna, higiene e atendimento pré-natal deficientes.

No feto, a meia-vida da droga é maior que na gestante; assim a exposição fetal total é alta. O uso da droga está associado à elevação das pressões arteriais materna e fetal e a diminuição da saturação de oxiemoglobina fetal e do pH. O aumento transitório da resistência vascular no cordão umbilical e a diminuição do fluxo sanguíneo para o útero acompanham essas alterações. Têm seu sítio de ação na placenta, elevando os níveis de aminas vasoativas e causando hipertensão materna, crescimento fetal restrito, fluxo uteroplacentário diminuído, trabalho de parto prematuro e descolamento de placenta.²⁴

Alguns relatos de caso associaram o uso de anfetaminas durante a gestação a algumas malformações. As anormalidades descritas incluem malformações cardíacas, exencefalia e defeitos de redução de membros. Atresia de vias biliares também foi associada em estudos retrospectivos. Os estudos prospectivos, entretanto, não confirmaram as associações anteriores, mas sugeriram um aumento discreto no risco de fenda palatina.

Por outro lado, um estudo de caso-controle de 400 mães expostas à droga, durante a gestação, não encontrou nenhuma associação significativa de malformações maiores ou pequenas alterações. Dessa forma, podemos observar que os estudos são controversos, mas as anfetaminas não parecem impor um risco significativo de malformações, sendo fármacos provavelmente não teratogênicos.²⁴

LSD – ÁCIDO LISÉRGICO

É um alcaloide sintético de uso recreacional. Estudos sobre sua teratogenicidade mostram-se limitados e com muitos vieses, tanto em animais como em humanos. Há alguns relatos de gestantes com exposição ao ácido lisérgico, que tiveram crianças com defeitos congênitos, mas estes eram bastante diferentes entre si, o que impossibilita qualquer tentativa de estabelecer determinado padrão malformativo. Embora um pequeno risco não possa ser excluído pela falta de estudos mais adequados, não se espera que o uso de LSD durante a gestação possa estar associado a aumento na frequência de malformações congênitas.³⁰

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Streissguth AP, Landesman-Dwyer S, Martin JC, Smith DW. Teratogenic effects of alcohol in human and laboratory animals. *Science*, 1980, 209 (4454): 353-361.
2. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early pregnancy. *Lancet*, 1973, 2:989.
3. Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC. Prenatal alcohol exposure and long-term developmental consequences. *Lancet*, 1993, 341(8850):907-910.

4. Stein MD & Cyr MG. Women and substance abuse. *Med Clin North America*, 1997, 81(4):979-999.
5. Ebrahim SH, Luman ET, Floyd RL, Murphy CC, Bennett EM, Boyle CA. Alcohol consumption by pregnant women in the united states during 1988-1995. *Obstetrics & Gynecology*, 1998, 92(2):187-192.
6. Rosett HL, Weiner L. Alcohol and the Fetus: A Clinical Perspective. New York: Oxford University Press, 1984, citado por Coles C. Impact of prenatal exposure on the newborn and the child. *Clin Obstet Gynecol*, 1993, 36(2):255-266.
7. Coles C. Impact of prenatal exposure on the newborn and the child. *Clin Obstet Gynecol*, 1993, 36(2):255-266.
8. Schüller L, Sanseverino MT, Clavijo HA, Ashton-Prolla P, Boianowsky K, Pecis F, Costa FS, Tatto E, Wong V, Santos CV, Giugliani R. Preliminary report on the first brazilian teratogen information service (SIAT). *Rev. Bras. Genet*, 1993, 16(4):1085-1095.
9. Hoyseth KS, Jones PJH. Ethanol induced teratogenesis: characterization, mechanisms and diagnostic approaches. *Life Sci*, 1989, 44:643-649.
10. Fisher SE, Karl PI. Ethanol and the fetus. In *The Molecular Pathology of Alcoholism*. Norman-Palmer T (ed). Oxford University Press, 1991. p. 255-279.
11. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Ethanol. In Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (eds): *Drugs in Pregnancy and Lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, p. 401-411.
12. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Little RE, Clarren SK, Dehaene P, Hanson JW. Incidence of fetal syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology*, 1997, 56:317-326.
13. Mattson SN, Riley EP, Gramling L et al. Heavy prenatal alcohol exposure with or without physical features of fetal alcohol syndrome leads to IQ deficits. *J Pediatr*, 1997, 131(5):718-21.
14. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL et al. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology*, 1997, 56(5):317-26.
15. Peres RM, Sanseverino MTV, Stein SR et al. Álcool e gestação: potenciais riscos para a saúde embriofetal. *Revista Brasileira de Medicina, Caderno de Ginecologia e Obstetrícia*, 1999, 6:14-18.
16. Mattson SN, Schoenfeld AM, Riley EP. Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior. *Alcohol Res Health*, 2001, 25(3):185-91.
17. Huizink AC, Mulder EJH. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006, 30:24-41.
14. Moore CA, Khoury MJ, Liu Y. Does light-to-moderate alcohol consumption during pregnancy increase the risk for renal anomalies among offspring? *Pediatrics*, 1997, 99(4):596.
15. Abel EL. What really causes SAF? *Teratology*, 1999, 59:4-6 (letter).
16. Day, NL; Richardson GA: Prenatal alcohol exposure: a continuum of effects. *Semin Perinatol*, 1991, 15(4):271-279.
17. Holman CDJ, English DR, Bower C, Kurinczuk JJ. NHMRC Recommendations on abstinence from alcohol in pregnancy. *Med J Aust*, 1996, 164:699, citado por Friedman JM, Polifka JE. *Teris and Sheppard Catalog*. Software Copyright ©1998.
18. Werler MM. Teratogen Update: smoking and reproductive outcomes. *Teratology*, 1997, 55:382-388.
19. Friedman JM, Polifka JE. *Teris and Sheppard Catalog – Software Copyright 1999; Cigarette Smoking (agent number 1166)*.
20. McCowan LM, Dekker GA, Chan E et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ*, 2009, 26:338:b1081.
21. Nelson E, Jodscheit K, Guo Y. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part 1: Gross morphological effects. *Human & Experimental Toxicology*, 1999, 18(4):252-6.
18. Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP: Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children. A report from the Children's cancer group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, 3:197-204, citado por Friedman JM, Polifka JE. *Teris and Shepard Catalog*. Software Copyright ©1998.

19. van Duijin CM, van Steensel-Moll HA, Coebergh J-WW, van Zanen GE. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: an association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 1994, 3:457-60, citado por Friedman JM, Polifka JE. Teris and Sheppard Catalog. Software Copyright ©1998.
20. Chiappeli F, Taylor NA. The fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects on immune competence. *Alcohol Alcohol*, 1995, 30(2):259-262, citado por Friedman JM & Polifka JE. Teris and Sheppard Catalog. Software Copyright ©1998.
21. Adams J. Principles of neurobehavioral teratology: *Reprod Toxicol*, 1993, 7:171-173.
22. Heggaard HK, Kjaergaard H, Moller LF, Wachmann H, Ottesen B. The effect of environmental tobacco smoke during pregnancy on birth weight. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2006, 85(6):675-81.
23. Fortier I, Marcoux S, Brisson J. Passive smoking during pregnancy and the risk of delivering a small-for gestational-age infant. *Am J of Epidemiol*, 1994, 139:294-301.
24. Bishai R, Koren G. Maternal and obstetric effects of prenatal drug exposure. *Clinics in Perinatology*, 1999, 26(1):75-86.
25. Bauer CR. Perinatal effects of prenatal drug exposure, 1999, 26(1):87-99.
26. Friedman JM, Polifka JE. Teris and Sheppard Catalog – Software Copyright 1999, Marijuana (agent number 1068).
27. Friedman JM, Polifka JE. Teris and Sheppard Catalog – Software Copyright 1999; Morphine (agent number 2387).
28. Wilkins-Haug L. Teratogen Update: Toluene. *Teratology*, 1997, 55:145-151.
29. Khattak S, K-Moghtader G, McMartin K, Barrera M, Kennedy D, Koren G. Pregnancy Outcome Following Gestational Exposure to Organic Solvents – a Prospective Controlled Study. *JAMA*, 1999, 281:1106-1109.
30. Friedman JM, Polifka JE. Teris and Sheppard Catalog – Software Copyright 1999, Lysergide (agent number 1170).

EXPOSIÇÃO PATERNA

ANGÉLICA SAUTHIER
GREYCE BERTON

Os perigos para o feto de mães que foram expostas a uma variedade de produtos químicos e drogas são muito bem estabelecidos, ao contrário da exposição paterna. Nos últimos anos, no entanto, têm sido realizados estudos que demonstram que a exposição de homens a certos ambientes, terapêuticos ou agentes ocupacionais pode induzir danos no esperma, que levam ao desenvolvimento de anormalidades na prole, infertilidade, câncer e uma série de outras doenças.^{1,2}

A totalidade desses desfechos é provocada por mutagênese (efeito de causar mutação no material genético que pode se transmitir após muitos anos ou através de gerações) e não por teratogênese (efeito direto de substâncias sobre o feto). Talvez, isso se deva mais à falta de estudos nessa área do que à inexistência de eventos teratogênicos. Além disso, existem dúvidas quanto à possibilidade das drogas serem transportadas pelo líquido seminal em quantidades significativas, a ponto de afetarem o desenvolvimento do feto.

São poucos os agentes e exposições paternas, cuja influência sobre o feto e a prole é bem estudada. Radiação e radioterapia, quimioterapia são os principais.

EXPOSIÇÃO PATERNA À RADIAÇÃO

Os riscos associados à exposição à radiação ionizante têm sido reconhecidos há aproximadamente um século. Mas o interesse aumentou quando foi identificado um grupo de crianças com leucemia, que residia próximo a uma usina nuclear.²

Em um estudo de exposição paterna pré-concepcional aos raios X, verificou-se aumento da incidência de leucemia infantil, principalmente quando essas exposições ocorreram próximas à concepção. Além disso, tal risco variou com o número de exposições e com o local afetado, sendo maior nas exposições de trato gastrointestinal baixo e baixo abdome.³

Os efeitos a longo prazo incluem anormalidades cromossômicas dos espermatozoides produzidos pelas células-tronco recuperadas. Em animais experimentais, essas anormalidades podem prejudicar a fertilidade; entretanto, se a fertilização ocorre, a prole não necessariamente tem constituição cromossômica anormal. Esta aparente proteção contra aneuploidia pode se dever a melhor função de espermatozoides menos afetados.³

EXPOSIÇÃO PATERNA A QUIMIOTERÁPICOS

De acordo com os dados da literatura, o tratamento quimioterápico não parece aumentar o risco para malformações congênitas na prole de homens expostos. Entretanto, existem estudos muito controversos. Um deles analisou a prole de 14.054 adultos (sendo 54% do sexo masculino), os quais fizeram uso durante a infância de regimes citotóxicos com finalidade antineoplásica, não evidenciando um aumento na taxa de defeitos congênitos e de doenças genéticas.³

Em outro trabalho, multicêntrico, 131 crianças nascidas de 107 homens tratados para câncer de testículo (com combinações de cisplatina, etoposide, bleomicina ou vimblastina) foram comparadas com a população em geral e nenhuma diferença significativa foi encontrada na taxa de malformações congênitas. Quando essas crianças foram pareadas com um grupo-controle, não foi igualmente observado um aumento na teratogênese.⁵

Já experimentos em modelos animais demonstraram resultados diferentes. Vários deles, utilizando drogas como ciclofosfamida, observaram efeitos adversos na prole. Esses efeitos eram dependentes da dose, assim como da duração da exposição, sendo os principais: perda fetal, retardo de crescimento e alterações de comportamento.^{1,2}

Também existem estudos apontando para certo risco de azoospermia (permanente ou não) entre 8 e 12 semanas após o início do tratamento quimioterápico. A diminuição da contagem de espermatozoides é acompanhada do aumento dos níveis séricos de hormônio folículo-estimulante (FSH).⁶ No caso de exposição à cisplatina, azoospermia permanente é esperada em mais de 50% dos pacientes, em doses superiores a 600mg/m².^{7,8} Doses superiores a 6g/m² de ciclofosfamida e 4mg/m² procarbazona também são consideradas críticas (passíveis de causar azoospermia permanente).⁶

É difícil determinar a contribuição da quimioterapia para infertilidade. Por um lado, a prevalência de infertilidade na população normal de meia-idade é desconhecida. Além disso, a influência do câncer por si só na fertilidade não é bem estimada.

Em vista da incerteza dos riscos, aconselha-se que homens expostos à quimioterapia evitem ter filhos por um período de 6 meses para permitir que novas células germinativas sejam formadas.⁹

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL PATERNA

A exposição ocupacional paterna aumenta o risco de efeitos teratogênicos para a prole de uma a cinco vezes, dependendo da profissão e do efeito em questão. Apesar de muitos trabalhos ou exposições não terem efeito adverso, outros, incluindo exposição a produtos da queima de combustíveis, solventes orgânicos e metais como chumbo e mercúrio, são consistentemente associados a aumento de defeitos da prole.¹

TRANSPORTE DE SUBSTÂNCIAS PARA A GESTANTE PELO LÍQUIDO SEMINAL

Nesse tipo de transmissão indireta, a substância em questão deve estar presente em quantidade significativa no líquido seminal. Sabe-se ainda que essas substâncias, quando transportadas por esse meio, não são capazes de cruzar a membrana plasmática do oócito. Estudos em animais, utilizando ciclofosfamida e cocaína, já relacionaram essa situação à perda de zigotos pré-implantados, mas não ao aumento na frequência de malformações congênicas.

IDADE PATERNA

Enquanto o homem envelhece, existe uma contínua produção de esperma e isso poderia aumentar o número de erros na replicação levando a uma mutação na prole. Estudos epidemiológicos têm mostrado um aumento no risco de algumas doenças genéticas dominantes em crianças de pais com idade avançada. Entre estas doenças estariam a acondroplasia e a síndrome de Apert.¹⁰ Os dados disponíveis não confirmam essa hipótese. Na síndrome de Down, a idade paterna pode estar relacionada ao aumento do risco de ter uma criança com essa condição, mas é relativamente menor em comparação à contribuição materna.¹¹

Em alguns estudos epidemiológicos foi encontrado um pequeno aumento de risco de defeitos cardíacos e outros defeitos relacionados à idade paterna, mas esses riscos foram encontrados em pais com menos de 20 anos e naqueles com mais de 35 anos. O aumento do risco em pais mais jovens foi atribuído às influências do meio ambiente e às variáveis de estilo de vida, como tabagismo, uso de álcool e exposições ocupacionais, mas esta é uma questão que ainda precisa ser estudada.¹²⁻¹⁴

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robaire B, Hales BF (1993). Paternal exposition to chemicals before conception. *British Medical Journal*, 1993, 307:341-342.
2. Anderson, D. Male-mediated developmental toxicity, toxicology and applied pharmacology, 2005, 207:506-513.
3. Shu XO, Reaman GH, Lampkin B et al. Association of paternal diagnostic X-ray exposure with risk of infant leukemia. Investigators of the Childrens Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1994, 3:645-53.
4. Reproductive Toxicology Center – REPROTOX. Disponível em www.reprotox.org
5. Senturia YD, Peckham CS. Children fathered by men treated with chemotherapy for Testicular cancer. *Eur J Cancer*, 1990, 26:429.
6. Schrader M, Müller M, Straub B, Miller K. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reproductive Toxicology*, 2001, 15:611-617.
7. Pont J, Albrecht W. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *Fertil Steril*, 1997, 68:1-5
8. Petersen PM, Hansen SW, Giwercman A, Rorth M, Skakkebaek NE. Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for germ cell cancer. *Ann Oncol*, 1994, 5:355-8.
9. Reproductive Toxicology Center. Disponível em: <http://www.reprotox.org>
10. Vogel F, Rathenberg R. Spontaneous mutation in man. *Adv Hum Genet*, 1975, 5:223-318.
11. Hook EB. Paternal age and Down syndrome in British Columbia. *Epidemiology*, 1995, 6:640.
12. Olshan AF, Schnitzer PG, Baird PA. Paternal age and the risk of congenital heart defects. *Teratology*, 1994, 50:80-4.
13. McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology*, 1995, 6:282-8.
14. Savitz DA, Schwingl PJ, Keels MA. Influence of paternal age, smoking, and alcohol consumption on congenital anomalies. *Teratology*, 1991, 44:429-40.

ACONSELHAMENTO PRÉ-CONCEPCIONAL

MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO
JOSÉ ANTÔNIO MAGALHÃES

O aconselhamento pré-concepcional é uma oportunidade única de proporcionar informações e orientações que efetivamente contribuem para uma gestação mais saudável e para a prevenção de defeitos congênitos. Deve fazer parte dos cuidados da saúde de toda mulher, estando disponível especialmente em nível de atenção primária.^{1,2} Quando uma gestação é planejada, há especial predisposição do casal para incorporar mudanças de hábito saudáveis em sua rotina. É importante que o casal esteja física e emocionalmente preparado para esse evento que irá modificar suas vidas.

Um número ainda significativo de gestações (em torno de 50% ou mais) não é planejado. Por essa razão, a informação a respeito da importância dos cuidados preventivos em uma gestação futura deve ser abordada sempre nas consultas de mulheres em idade fértil. Informações a respeito dos riscos relacionados ao consumo de álcool, tabaco e outras drogas na gestação, prevenção de infecções e orientação a respeito de anticoncepção segura podem contribuir para diminuir gestações indesejadas e prevenir retardo mental e complicações obstétricas.

Muitas das recomendações tradicionalmente feitas nas consultas de aconselhamento pré-concepcional carecem de embasamento em evidências epidemiológicas fortes. Neste capítulo, procuramos sumarizar o que há de objetivo nessa área e, ao mesmo tempo, abordar os pontos que mais frequentemente inquietam as futuras gestantes.

A Tabela 1 resume o impacto das principais intervenções pré-concepcionais na redução do risco de desfechos reprodutivos adversos.

Tabela 1 – Exemplos de redução de risco de alguns desfechos reprodutivos após algumas intervenções pré-concepcionais

Intervenção	Desfecho reprodutivo adverso	Redução estimada
Suplementação periconcepcional de ácido fólico	Defeitos de tubo neural	40 – 70%
	Malformação	10 – 15%
	Descolamento de placenta	25%
Controle pré-concepcional do diabetes	Malformação	50%
Tratamento adequado da epilepsia	Malformação	50%
Obtenção do peso corporal ideal em mulheres obesas	Aborto espontâneo	40%
	Natimortalidade	52%
	Defeito de tubo neural	41%
	Cardiopatía congênita	29%
	Diabete gestacional	72%
Abstenção ao fumo em mulheres fumantes no período periconcepcional e gestação	Aborto espontâneo	19%
	Fenda lábio-palatina	26%
	Fenda palatina	18%
	Restrição de crescimento intrauterino	45%
	Prematuridade	21%
	Síndrome da morte súbita do lactente	52%
Tratamento dietético adequado em mulheres com fenilcetonúria	Defeitos congênitos ou alterações funcionais associadas à hiperfenilalaninemia	100%
Vacinação pré-concepcional – rubéola	Defeitos congênitos ou alterações funcionais associadas à rubéola	100%
Vacinação pré-concepcional – varicela	Defeitos congênitos ou alterações funcionais associadas à varicela	100%
Abstenção do uso de bebidas alcoólicas no período pré-concepcional e gestação	Defeitos congênitos ou alterações funcionais associadas ao uso de álcool na gestação	100%

Fonte: <http://www.pensiamociprima.net/>

A CONSULTA MÉDICA PRÉ-CONCEPCIONAL

A consulta pré-concepcional deve ocorrer idealmente pelo menos 3 meses antes da suspensão da anticoncepção. Essa consulta deverá incluir, além do histórico ginecológico e obstétrico, uma anamnese detalhada (Quadro 1) que permita adaptar as recomendações às condições particulares de cada paciente.

A anamnese sobre infecções deverá ser dirigida aos possíveis riscos reprodutivos: a paciente deverá ser especificamente interrogada quanto ao passado de doenças infantis, como rubéola e varicela, que podem causar lesão fetal e para as quais existe vacina eficaz disponível. As pacientes suscetíveis deverão receber as vacinas pelo menos 3 meses antes de suspender a anticoncepção. Ainda que não exista recomendação para rastreamento pré-concepcional da hepatite B, pacientes com risco elevado para essa infecção, poderão aproveitar a oportunidade para revisar sua sorologia e receber a vacina, se necessário.³

Quadro 1 – Avaliação pré-concepcional

AVALIAÇÃO PRÉ-CONCEPCIONAL

Anamnese

- Idade materna
- Antecedentes obstétricos: abortos, natimortos
- História familiar
 - Consanguinidade
 - Malformações
 - Doenças prevalentes na família,
 - Retardo mental
- Antecedentes médicos
 - Diabetes
 - Doenças da tireoide
 - Doenças tromboembólicas
 - Doenças psiquiátricas
 - Doenças autoimunes
 - Epilepsia
 - Hipertensão arterial sistêmica (HAS)
- Doenças infecciosas.
 - Rubéola
 - Varicela
 - Toxoplasmose
 - Hepatite B
 - HIV
 - Infecção urinária
- Imunizações.

Adaptado de Magalhães JA, Palma-Dias R, 2006.

Idade materna

As gestações nos extremos da idade reprodutiva apresentam piores desfechos perinatais.

A maioria das gestações na adolescência não é planejada, podendo estar associadas a exposições ambientais de risco, como álcool e drogas. Existe também um risco maior para alguns defeitos congênitos, como gastrosquise.⁵ Assim, a principal orientação pré-concepcional na adolescência é quanto à anticoncepção segura e quanto à anticoncepção de emergência, para evitar gestações indesejadas e de maior risco para a mãe e para o bebê.

Já as mulheres que procuram aconselhamento pré-concepcional em idade mais avançada devem ser informadas da diminuição gradativa na taxa de concepção espontânea com o passar dos anos. Com o avanço da idade materna, há também maior risco de abortamentos espontâneos e de concepções com anomalias cromossômicas, como síndrome de Down. Além disso, após os 35 anos, as mulheres podem apresentar com maior frequência doenças crônicas, estando mais propensas a desenvolverem condições que podem afetar o sucesso da gestação, como o diabetes gestacional.

Doenças maternas crônicas

Especial atenção deverá ser dada às condições médicas preexistentes, que possam prejudicar o feto e o curso da gestação. Além dos riscos inerentes à própria doença, somam-se os efeitos adversos que as medicações de uso crônico podem causar. As pacientes devem ser informadas sobre o efeito da gestação sobre sua doença.

Em pacientes diabéticas e tireoidopatas, é importante otimizar o controle metabólico antes que ocorra a concepção. O diabetes materno está associado a um aumento na frequência de diversas malformações congênitas, incluindo defeitos de fechamento de tubo neural e cardiopatias congênitas, cuja frequência está diretamente relacionada aos níveis de glicemia materna no período periconcepcional. Assim, o diagnóstico pré-concepcional de diabetes subclínico e o controle rigoroso do diabetes materno são medidas pré-concepcionais importantes na prevenção de defeitos congênitos.⁶

O tratamento de doenças crônicas, como hipertensão, epilepsia, tromboembolismo, depressão e ansiedade deve ser revisado e modificado, se necessário, antes do início da gestação.

Doenças genéticas

A anamnese deverá enfatizar o histórico de doenças genéticas na família da paciente e de seu companheiro, na tentativa de identificar a segregação de patologias hereditárias que necessitem do apoio de um geneticista clínico no planejamento das tomadas de decisões antes e durante a gestação. O Quadro 2 resume as principais indicações para aconselhamento genético pré-concepcional.

Quadro 1 – Indicações para aconselhamento genético pré-concepcional**Indicações para aconselhamento genético pré-concepcional**

- Abortamentos de repetição
- Casal portador de anormalidade cromossômica balanceada
- Consanguinidade
- História familiar de anomalias cromossômicas
- História pessoal ou familiar de malformações
- História pessoal ou familiar de doenças gênicas
- História familiar de retardo mental
- Idade materna avançada
- Uso crônico de medicamentos potencialmente teratogênicos

Em muitos casos de história de doença gênica na família, como por exemplo, na fibrose cística, é possível determinar se um ou ambos os pais são portadores de mutações, tornando possível o aconselhamento preciso quanto aos riscos de recorrência e à existência ou não de diagnóstico pré-natal para a condição.⁷

Uso periconcepcional de ácido fólico

A principal medida que a mulher que deseja engravidar pode adotar e que, comprovadamente, reduz a incidência de malformações congênitas é o uso do ácido fólico periconcepcional. Essa conduta está baseada em resultados de ensaios clínicos randomizados contra placebo.⁸ O uso de ácido fólico antes da concepção e até as 12 semanas tem um forte efeito protetor, reduzindo em até 70% a incidência de defeitos de tubo neural, como anencefalia e espinha bífida.⁹

Em pacientes que já tiveram filhos afetados por defeitos de fechamento de tubo neural (DTN), a dose de ácido fólico a ser prescrita é de 4 mg/dia (prevenção secundária). Na maior parte das mulheres (prevenção primária) há evidência de eficácia na prevenção de defeitos de fechamento de tubo neural com dosagens variando entre 0,4 e 0,8 mg/dia.¹⁰ Essas apresentações não estão disponíveis comercialmente de maneira isolada, podendo ser formuladas em farmácias de manipulação.

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel do grupo B, sendo encontrada em folhas verdes principalmente. A quantidade de ácido fólico necessária para a prevenção de DTN não é atingida por nenhum regime dietético, justificando-se assim a sua suplementação.^{11,12}

Suplementos dietéticos

Não existem evidências de benefício da suplementação de rotina de multivitamínicos ou outros oligoelementos.

Por outro lado, algumas vitaminas, como a vitamina A, quando ingeridas em excesso podem ser potencialmente teratogênicas.

Estado nutricional

Tanto o excesso de peso quanto o baixo peso podem ser causas de problemas durante a gestação. Peso e preparo físico adequados favorecem o trabalho de parto e o nascimento fisiológicos. O peso pré-concepcional idealmente deve estar no máximo 15% acima ou abaixo do peso ideal para a estatura.¹³

Pacientes com extremo baixo peso podem deixar de ovular normalmente, dificultando a concepção. Uma vez grávida, a paciente apresenta risco aumentado de crescimento fetal restrito e de parto pré-termo.

O estado nutricional alterado é um dos principais fatores de risco obstétrico potencialmente removível no aconselhamento pré-concepcional. Nessa fase da vida, as mulheres encontram-se especialmente motivadas a aderir a mudanças de hábitos que podem ser benéficas a longo prazo.

Obesidade materna

A prevalência da obesidade tem aumentado em mulheres em idade reprodutiva, tornando o sobrepeso um dos fatores mais comuns de risco obstétrico. Mesmo o sobrepeso moderado é um fator de risco para diabetes gestacional e doença hipertensiva, sendo esses riscos mais acentuados em pacientes verdadeiramente obesas. Comparando mães de peso elevado com aquelas de peso normal, encontramos uma taxa maior de cesarianas e um aumento na incidência de complicações anestésicas e pós-operatórias nesses procedimentos. Existem também mais riscos fetais secundários à obesidade, que por meio de diversos mecanismos, aumentam a mortalidade perinatal e a chance do recém-nascido ser admitido em unidade de terapia intensiva.^{14,15}

Por outro lado, a perda de peso durante a gestação não é recomendada, e há evidências de maior risco de defeitos de fechamento de tubo neural em filhos de mulheres que perderam peso no período periconcepcional e na gestação precoce. O mecanismo sugerido envolve a produção de corpos cetônicos.¹⁶ Portanto, programas de redução de peso são benéficos no período anterior à concepção, mas não devem ser mantidos durante a gestação.

Exercício físico

Pacientes que praticam exercícios físicos devem ser encorajadas a continuar a fazê-lo durante o período pré-concepcional e durante a gestação. Entretanto, algumas recomendações feitas habitualmente no início da gestação podem ser extrapoladas para esse período, uma vez que o desenvolvimento embrionário já estará em curso quando a paciente souber que está grávida.

Os cuidados serão no sentido de manter nutrição e hidratação adequadas antes e após a atividade física. Além disso, devemos alertar as pacientes quanto ao superaquecimento corporal. A temperatura corporal e, conseqüentemente, a temperatura intrauterina, pode atingir os 39°C após a prática de exercício vigoroso prolongado em ambiente fechado, como em uma academia lotada. Sabendo que a hipertermia no período embrionário causa malformações, é prudente evitar excessos dessa natureza, mesmo na ausência de estudos mais elaborados a esse respeito.¹⁷

USO DE ÁLCOOL, FUMO E OUTRAS DROGAS

Todas as drogas recreacionais lícitas e ilícitas têm comprovadamente ação teratogênica em diferentes graus.^{18,19}

O uso de álcool, tabaco e drogas ilícitas deverá ser totalmente suspenso, juntamente com a anticoncepção.

O álcool é o teratôgeno humano de uso mais amplamente difundido. A exposição pré-natal ao álcool é a principal causa de retardo mental passível de prevenção. O uso crônico e em doses elevadas está associado à síndrome alcoólica fetal. Exposições intermediárias estão associadas aos efeitos do álcool fetal, que incluem alterações neurocomportamentais permanentes. Como não existe dose segura de álcool na gestação, a melhor estratégia é a abstenção.

O tabagismo materno está associado a diversas complicações obstétricas, incluindo baixo peso e prematuridade. Além disso, para alguns genótipos fetais, quando associados à exposição gestacional ao fumo materno, existe um risco maior de fenda palatina. Atualmente estão disponíveis medidas farmacológicas, incluindo adesivos de nicotina, que ajudam a parar de fumar. Como essas medidas não são seguras na gestação, o período pré-concepcional é ideal para adotá-las.

Outras exposições ambientais

O aconselhamento a respeito do consumo de cafeína é controverso. A cafeína está presente em café, chá, bebidas à base de cola, chocolates e medicamentos. O uso pesado

de cafeína (acima de 300 mg/dia) durante a gestação está associado à discreta redução do peso do recém-nascido. Existem evidências discrepantes a respeito da existência ou não de risco aumentado de abortamento no primeiro trimestre, relacionado ao uso de cafeína, e nos meses que antecedem a concepção. Entretanto, existem evidências fortes de que a cafeína não é um teratogêno humano e não tem ação no desencadeamento de parto prematuro.²⁰

Pacientes que não tiveram contato com a toxoplasmose (IgG negativo) devem ser orientadas a ter maior atenção para a exposição a fezes de gatos, utilizando luvas ao lidar com terra. Devem evitar também a ingestão de carne crua ou mal cozida, e de frutas e verduras cruas mal lavadas.

A exposição a asbestos, chumbo, radiação, pesticidas e solventes orgânicos deverá ser evitada. Uma avaliação detalhada dos riscos é recomendada a mulheres que desempenham atividades profissionais que acarretam exposição frequente a esses agentes (risco ocupacional).

SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE AGENTES TERATOGENICOS

O Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) é um serviço gratuito que dá informações atualizadas a respeito do risco de exposições durante o período pré-concepcional e durante a gestação. É uma importante ferramenta que auxilia no manejo de doenças crônicas que necessitam de tratamento permanente, permitindo a opção por medicamentos com menor risco para o bebê (<http://gravidez-segura.org>).

O SIAT contribui também no aconselhamento a respeito de exposições inadvertidas durante a gestação, permitindo a tranquilização quanto a preocupações desnecessárias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carl J, Ashley Hill D. Preconception counseling: Make it part of the annual exam. *J Fam Pract*, 2009, 58:307-314, 2009.
2. Moos MK, Dunlop AL, Jack BW et al. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *AJOG*, 2008, Suppl:S333-S339.
3. Hanlin RB. Congenital infections and preconceptional counseling. *JSC Med. Assoc* 2002, 98 (6):277-280.
4. Magalhães JA, Palma-Dias R. Aconselhamento pré-concepcional. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL e Magalhães JA. Rotinas em Obstetrícia. 5 ed. Artmed, 2006, p. 42-45.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on overall prevalence of major birth defects-Atlanta, Georgia, 1978-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep J*, 57(1):1-5, 2008.
6. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2004. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27(Suppl 1):S76-8.
7. Solomon BD, Jack BW, Feero WG. The clinical content of preconception care: genetics and genomics. *Am J Obstet Gynecol*, 2008 Dec, 199(6 Suppl 2):S340-4.

8. Lumley J et al. Preconceptional Supplementation with Folate and/or Multivitamins for Preventing Neural Tube Defects. *Cochrane Database Syst Rev*, no. 3, CD001056, 2001.
9. MRC. Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. 1991, *Lancet*, 338:131-137.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *Morb Mortal Wkly Rep*, 1992, 41:RR14.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate: United States 1995-1996 and 1999-2000. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2004, 53(17):362-365.
12. Milunsky A, Jick H, Jick SS et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA*, 1989, 262: 2847-2852.
13. Oddy WH, Robinson M, Ambrosini GL et al. Association of maternal pre-pregnancy weight with birth defects: Evidence from a case-control study in Western Australia. *ANZJOG*, 2009, 49:11-15.
14. Ramussen SA, Chu SY, Kim SY et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198(6):611-9.
15. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies – A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009, 301:636-650.
16. Robert E, Francannet G, Shaw G. Neural tube defects and maternal weight reduction in early pregnancy. *Reprod Toxicol*, 1995, 9:57-59.
17. Ross MP, Brundage S. Preconception counseling about nutrition and exercise. *JSC Med Assoc* 2002, 98(6):260-263.
18. Floyd RL, Jack BW, Cefalo R et al. The clinical content of preconception care: alcohol, tobacco and illicit drug exposures. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, Suppl:S280- S289.
19. Zhu H, Kartiko S, Finnel R. Importance of gene-environment interactions in the etiology of selected birth defects. *Clin Genet*, 2009, 75:409-423.
20. Kuczkowski KM. Caffeine in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 80:695-698. *Sites eletrônicos recomendados*: Fetal Medicine Foundation www.fetalmedicine.com TheFetus.net www.thefetus.net/index.php Pensiamociprima: consigli utili per chi desidera avere um bambino. [http://www.pensiamociprima.net/](http://www.pensiamociprima.net/SIAT) SIAT – Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos. <http://gravidez-segura.org>

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO
REJANE GUS KESSLER
MAIRA GRAEFF BURIN
PATRÍCIA MARTINS MOURA BARRIOS
CLAUDIA SS DOS SANTOS
MARCELLE CERSKI
LUCIANA TEIXEIRA FONSECA
URSULA MATTE
ANA CRISTINA SANTOS
JOSÉ ANTÔNIO MAGALHÃES

O diagnóstico pré-natal (DPN) é um conjunto de procedimentos e técnicas que permite a detecção de anomalias embrionárias e fetais. O DPN envolve atividades clínicas (avaliação obstétrica, aconselhamento genético pré-natal, acompanhamento psicológico), exames de imagem (ultrassom, ecocardiografia fetal), procedimentos invasivos (amniocentese, biópsia de vilo), técnicas laboratoriais (citogenética, investigação metabólica, análise molecular, pesquisa de infecções congênitas) e pode envolver também o exame anatomopatológico.

Para todas as gestantes, costumam ser oferecidos exames de rotina que permitem avaliar a saúde do feto, como a ultrassonografia obstétrica. Quando são identificadas ou suspeitadas alterações fetais, torna-se necessária a realização de exames adicionais de investigação genética para esclarecimento do diagnóstico.

Algumas gestações evoluem um risco maior de anormalidade fetal já previamente conhecido pela história familiar ou por exposições maternas crônicas, estando indicado um procedimento específico para DPN, de acordo com cada caso.

O DPN deve ser uma atividade multiprofissional, do qual fazem parte: obstetras, especialista em Medicina Fetal, geneticista clínico, neonatologista, enfermeira, psicólogas, cardiologista pediátrico, citogeneticista, bioquímico e patologista.

O ACONSELHAMENTO GENÉTICO NO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Aconselhamento genético é definido como um processo que possibilita que pacientes e familiares, em risco para uma doença que pode ser genética, sejam informados das consequências dessa doença, da probabilidade de desenvolvê-la e transmiti-la, bem como das alternativas terapêuticas e preventivas.¹

O desenvolvimento de técnicas para diagnosticar as doenças genéticas intraútero abriu uma perspectiva reprodutiva às famílias de risco e tornou o diagnóstico pré-natal parte integrante do processo de aconselhamento genético.¹

Na Tabela 1 são apresentadas as principais indicações para a realização de aconselhamento genético pré-natal.

Tabela 1 – Principais indicações para aconselhamento genético pré-natal

Indicações prévias a gestação

- Idade materna avançada
- História familiar ou pessoal de cromossomopatia
- História familiar ou pessoal de síndrome gênica
- História familiar ou pessoal de doenças metabólicas
- História familiar ou pessoal de malformações congênitas
- Perdas gestacionais repetidas
- Consanguinidade
- Exposição a teratógenos (ocupacional, doença materna crônica)

Indicações da própria gestação

- Triagem sérica alterada
 - Rastreamento ultrassonográfico alterado
 - Malformação fetal
 - Cardiopatía fetal
 - Exposição a teratógenos
-

O momento ideal para o aconselhamento genético, com vistas ao diagnóstico pré-natal, é antes da concepção, permitindo a preparação prévia da investigação indicada para cada caso.^{1,2}

O planejamento da gestação permite ao casal uma decisão reprodutiva mais consciente, e pode contribuir para diminuição da recorrência de algumas patologias, como

a prevenção dos defeitos de fechamento de tubo neural com o uso periconcepcional de ácido fólico.³

Para que se possa oferecer DPN específico, em casos de história familiar de anormalidades, é necessário estabelecer o diagnóstico preciso da patologia em risco no caso índice. Algumas vezes são indicados exames adicionais para o casal, como cariótipo ou estudos moleculares. A partir daí, discutem-se os métodos de diagnóstico pré-natal disponíveis, os riscos e os custos envolvidos, as alternativas decorrentes de um diagnóstico pré-natal anormal.

Durante a gestação, alguns aspectos importantes devem ser abordados com o casal, durante a consulta de aconselhamento genético e antes da realização de exames invasivos, por exemplo, qual o exame disponível e como vai ser realizado, qual o tempo de espera até o resultado, qual(is) diagnóstico(s) pode(m) ser obtido(s) por meio desse exame, quais os riscos envolvidos na realização de um procedimento invasivo e quais as consequências de um resultado anormal.

A ansiedade do casal até a obtenção do resultado, após um exame invasivo, está sempre presente, e costuma ser maior naquelas pacientes que foram surpreendidas durante a gestação por uma alteração na triagem sérica ou anormalidades na ecografia.

A comunicação de um resultado anormal é uma das etapas mais difíceis do processo. A elaboração e a tomada de decisão são facilitadas quando a paciente, ou o casal, foi adequadamente informado da possibilidade de ocorrência da anormalidade e das consequências do problema, e já refletiu sobre as diversas possibilidades, conversou com pessoas importantes no seu grupo familiar e social, antes de se confrontar com a necessidade de decidir pela continuidade ou não da gestação.

Uma particularidade que torna o processo de aconselhamento genético pré-natal ainda mais complexo em nosso meio é a inexistência de legislação a respeito da interrupção da gestação nos casos de anomalia fetal no Brasil, embora exista um grande número de autorizações judiciais nesse sentido, especialmente para condições letais.

Em todos os casos em que foi identificada uma anormalidade fetal, a confirmação pós-natal dos achados pré-natais é muito importante. O diagnóstico exato da patologia fetal é essencial para estabelecer a etiologia e para o aconselhamento genético para futuras gestações. Um grande número de anormalidades fetais é de ocorrência esporádica, permitindo tranquilizar o casal quanto ao seu futuro reprodutivo. Por outro lado, o risco de recorrência pode ser elevado em condições gênicas ou alterações cromossômicas familiares.

O fator mais importante nas decisões reprodutivas de casais que passaram por aconselhamento genético após terem tido um filho com uma anormalidade genética, multifatorial ou relacionada, é o risco estimado de recorrência.⁴ Assim, a finalização de um processo de aconselhamento genético pré-natal deve incluir a avaliação do desfecho da gestação, com exame do recém-nascido, ou, em caso de perda gestacional, exame anatomo-

mopatológico ou necropsia. Isto é especialmente importante em casais sem risco prévio e que foram avaliados por anormalidades fetais detectadas durante a gestação. Isto pode permitir a readequação do risco estimado para aquele casal, contribuindo para o planejamento familiar.

TRIAGEM SÉRICA MATERNA

A triagem sérica materna foi desenvolvida para identificação de anormalidades fetais na população de gestantes em geral. Os programas de triagem sérica são dirigidos para a seleção das gestações com risco maior de defeitos de fechamento de tubo neural e cromossomopatias. Inicialmente oferecidos no segundo trimestre de gestação, os testes de triagem sérica foram aperfeiçoados para aplicação já no primeiro trimestre de gestação.

Diversos estudos estabeleceram a correlação entre os níveis elevados de alfafetoproteína sérica materna (AFP) e defeitos de fechamento de tubo neural (DFTN), permitindo o desenvolvimento da triagem sérica universal para esses defeitos.²

A alfafetoproteína é uma proteína produzida no feto pelo saco vitelino, trato gastrointestinal e fígado do feto, a partir de 29 dias após a concepção. O resultado da AFP no soro materno é expresso em múltiplos da mediana (MoM). A AFP está elevada nos defeitos de fechamento de tubo neural e nos defeitos fetais abertos, como onfalocele e gastrosquise. O achado de um nível elevado de AFP deve ser seguido de uma ultrassonografia detalhada para identificação de anomalias fetais. Níveis elevados de AFP no segundo trimestre também têm sido associados a complicações obstétricas, como ruptura prematura de membranas, morte fetal, hipertensão, descolamento de placenta, entre outras.²

Com relação à síndrome de Down, o primeiro marcador sérico materno associado foi a diminuição dos níveis de AFP. Posteriormente, níveis elevados de gonadotrofina crônica humana (*human chorionic gonadotropin* – hCG) e níveis diminuídos de estriol não conjugado no soro materno foram identificados como marcadores séricos que aumentavam a sensibilidade da triagem sérica para detecção de cromossomopatias.⁵

A sensibilidade da triagem sérica no segundo trimestre para síndrome de Down está em torno de 57% para uma taxa de falso positivo de 5%.⁶

Diversos estudos têm demonstrado a viabilidade da realização da triagem sérica já no primeiro trimestre.⁷ A diminuição dos níveis de AFP nas gestações com síndrome de Down já pode ser evidenciada entre 9 e 12 semanas. A combinação da dosagem elevada da subunidade livre de beta-hCG (hCG livre) e da diminuição dos níveis da proteína A relacionada à gestação (*pregnancy-associated protein A* ou PAP-A) tem uma sensibilidade semelhante à triagem de segundo semestre.

A principal vantagem da triagem sérica é a possibilidade de automatização e de realização dos exames a distância. Isoladamente, tem uma taxa elevada de resultados falsos positivos, que são reduzidos pela combinação com a triagem ultrassonográfica (vide Tabela 4).

ULTRASSONOGRAFIA

A ultrassonografia é uma técnica diagnóstica que permite avaliação anatômica da gestação. O método empregado isoladamente (exame de ultrassom) permite o diagnóstico de aproximadamente 70 a 80% das malformações estruturais ou anatômicas do feto, dependendo da acuidade diagnóstica, da experiência do operador, do tempo despendido para a realização do exame e da qualidade técnica do aparelho empregado.

A ultrassonografia permitiu que um mundo, antes inexplorado, passasse a ser invadido pelos olhos de todos, possibilitando que muitas emoções aflorem quando as imagens mostram o que queremos ou o que não queremos ver.⁸

Nas diferentes fases da gestação, a ultrassonografia permite o reconhecimento de elementos distintos da evolução biológica da espécie, como está listado na Tabela 2.

As principais abordagens ultrassonográficas para diagnóstico pré-natal de anormalidades fetais são a triagem ou rastreamento ultrassonográfico de primeiro trimestre e o ultrassom para avaliação de morfologia fetal no segundo trimestre.

Tabela 2 – Ultrassonografia para o diagnóstico pela idade gestacional em diferentes estágios da gestação*

Até 14 semanas	17 a 20 semanas	20 a 24 semanas	28 a 32 semanas
Número de embriões	Pólo cefálico	Estruturas cerebrais	Anomalias esqueléticas
Vitalidade embriofetal	Coluna vertebral	Face	Nanismos
Polo cefálico	Face	Tórax e coração	Cistos de ovário
Coluna vertebral	Parede abdominal	Abdome e aparelho digestivo	
Membros	Diafragma	Rins	
Rastreamento de primeiro trimestre	Estômago	Membros e extremidades	
	Bexiga		
	Órgãos genitais externos		
	Membros e extremidades		

RASTREAMENTO ULTRASSONOGRÁFICO DE PRIMEIRO TRIMESTRE E MEDIDA DA TRANSLUCÊNCIA NUCAL

A translucência nucal é um teste de rastreio de risco gestacional para cromossomopatias (trissomias do 21, 18 e 13). Por meio de medida do subcutâneo da nuca do feto, entre 11 e 14 semanas de idade gestacional (comprimento cabeça-nádega: 45 mm a 84 mm), pode-se selecionar pacientes para exames invasivos, como a biópsia de vilosidades coriônicas (BVC) ou amniocentese, com base na correlação da espessura nucal aumentada e trissomias. Os cálculos de risco estão calcados em mais de 100 mil exames analisados. O resultado deve ser emitido em um número de probabilidade, levando-se em consideração a idade materna, tempo de gestação, antecedentes obstétricos e a medida da translucência nucal. Não apresenta perigo de perda da gravidez, o exame é realizado apenas por uma ultrassonografia, indicado principalmente em pacientes de baixo risco pela idade, com menos de 35 anos.⁹

Dados sobre valor preditivo positivo para trissomias do 13, 18 e 21, calculados em função da medida da translucência nucal, podem ser obtidos na Tabela 3. Além das trissomias, pode-se rastrear também síndrome de Turner, triploidia e outras anomalias cromossômicas.

Uma série de anormalidades fetais, como defeitos cardíacos, hérnia diafragmática, onfalocele, malformações esqueléticas, anomalias renais, uropatia obstrutiva e diversas doenças gênicas, já foi descrita em associação com translucência nucal aumentada em fetos com cariótipo normal.¹⁰

Tabela 3 – Valor preditivo positivo para trissomias em relação à espessura da medida da translucência nucal (TN)

Translucência nucal (mm)	Valor preditivo positivo (%)
3	13
4	57
5	80

De acordo com a técnica padronizada pela Fundação de Medicina Fetal (FMF), a TN deve ser medida entre 11 e 13 semanas e 6 dias de gestação, correspondendo a um comprimento crânio-nádega (CCN) mínimo de 45 mm e máximo de 84 mm. Deve ser obtida uma boa imagem sagital do feto em uma posição neutra (nem hiperfletido, nem hiperestendido), ampliada de forma a ocupar 75% da tela, distinguindo o âmnio da pele fetal e medindo a espessura máxima da TN, posicionando-se os *calipers* na linha clara que define a TN. Nos fetos normais, a mediana e o percentil 95 da TN para um CCN de 45 mm são 1,2 e 2,1 mm, respectivamente; os mesmos parâmetros para um CCN de 84 mm são 1,9 e 2,7 mm. O percentil 99 não varia significativamente com a idade gestacional e está em torno de 3,5 mm.¹¹

Com base nos estudos disponíveis até o presente momento, pode-se concluir que, nos fetos euploides, a prevalência de anormalidades fetais e desfechos gestacionais adversos aumenta exponencialmente com a espessura da TN a partir de 3,5 mm. A possibilidade do nascimento

de um bebê normal é de 70%, com uma medida de 3,5 a 4,4 mm e de 15%, a partir de 6,5%. Entretanto, uma vez descartada cromossomopatia, e que o feto não apresente alterações morfológicas em torno de 20 a 22 semanas, o risco de um desfecho perinatal adverso ou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor não está significativamente aumentado.¹²

Entre os marcadores ultrassonográficos que vêm sendo descritos para identificação de gestações em risco para cromossomopatia, encontra-se a medida do osso nasal, havendo descrição de hipoplasia do osso nasal em fetos com síndrome de Down. No primeiro trimestre, o osso nasal é visível à ultrassonografia como uma linha mais espessa paralela à pele como um “sinal de igual” em uma imagem de perfil fetal, no mesmo período da medida da translucência nucal. Em fetos com síndrome de Down, o osso nasal está ausente em 70% dos casos, e em menos de 1% dos fetos cromossomicamente normais na população caucasiana e 10% da população de origem africana. No entanto, para o bom desempenho deste marcador na triagem de gestações em risco para síndrome de Down é fundamental o treinamento adequado dos ultrassonografistas.¹³

O melhor desempenho resulta da combinação da idade materna, rastreamento ultrassonográfico e triagem sérica de primeiro trimestre. A Tabela 4 relaciona o resultado das diversas combinações para rastreamento de gestações com aumento no risco de trissomia do 21.

Tabela 4 – Taxa de detecção de trissomia do 21 e de falsos positivos dos testes de triagem

Teste de triagem	TD	FP
Primeiro trimestre (11 – 14 semanas)		
IM	30 (50)	5 (15)
IM + beta-hCG e PAPP-A	60	5
IM + TN	75 (70)	5 (2)
IM + TN e ON	90	5
IM + TN + beta-hCG e PAPP-A	90 (80)	5 (2)
IM + TN e ON + beta-hCG e PAPP-A	97 (95)	5 (2)
Segundo trimestre		
IM + triagem sérica com 15– 18 semanas	60 – 70	5
Ultrassom para defeitos fetais e marcadores com 16 – 23 semanas	75	10 – 15

Adaptado de Nicolaidis, 2004.

beta-hCG: gonadotrofina coriônica humana, FP: taxa de falsos positivos, IM: idade materna, ON: osso nasal, PAPP-A: proteína A associada à gestação, TD: taxa de detecção, TN: translucência nucal.

SEGUNDO TRIMESTRE

Ainda dentro do rastreamento de cromossomopatias, durante o primeiro trimestre, atualmente tem sido descrito o papel da Dopplerfluxometria do ducto venoso (DV).

Em nosso meio, Murta *et al.*¹⁴ estudaram a aplicação desse método e concluíram que a avaliação do Doppler do ducto venoso é útil como rastreamento de anomalias cromossômicas e pode reduzir as taxas de falso positivo, quando associada à translucência nucal. Demonstraram ainda que, em fetos cromossomicamente normais, com aumento da translucência nucal, a avaliação do ducto venoso pode aumentar a capacidade preditiva para detecção de defeitos cardíacos maiores.

Além de alterações na medida da translucência nucal, da presença ou ausência do osso nasal e da avaliação do ducto venoso, uma ampla variedade de outras anomalias congênitas pode ser diagnosticada pela ecografia entre 11 e 14 semanas de gestação, incluindo defeitos do sistema nervoso central, coração, parede abdominal, trato urinário e esqueleto.¹⁵ Muitas dessas alterações podem ser detectadas pela via transabdominal e, quando necessário, pela via transvaginal.

Dentre os defeitos mais frequentes estão higroma cístico acompanhado ou não de hidropisia, acrania, encefalocele, holoprosencefalia, síndrome de Dandy-Walker, *ectopia cordis*, defeito septal, onfalocele, gastrosquise, megabexiga (VUP), rins multicísticos, pé torto congênito e algumas displasias esqueléticas, principalmente as letais, nas quais o encurtamento dos ossos longos se torna evidente a partir da 11ª semana, além disso, a desproporção entre tronco e membros, a falta de movimento dos membros e a falta de mineralização são achados que auxiliam o diagnóstico.⁹

Um conhecimento profundo das etapas ecográficas do desenvolvimento fetal normal é imprescindível para evitar armadilhas em potencial, que levam a resultados falso positivos. Exemplos clássicos são a hérnia fisiológica e o rombencéfalo confundidos, respectivamente, com onfalocele e holoprosencefalia (ventrículo único). No exemplo específico da onfalocele, este diagnóstico não deverá ser firmado antes de 12 semanas de gestação ou com um CCN inferior a 45 mm, a menos que a massa identificada na parede abdominal anterior seja maior que 7 mm ou contenha fígado ou estômago.¹⁶

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS

As displasias esqueléticas consistem em um grupo especial de patologias, heterogêneas dos pontos de vista clínico e genético, e podem ser detectados por ultrassom (US) já no final do primeiro trimestre. O US morfológico permite identificar e quantificar a redução dos membros, os defeitos de coluna, a presença de anormalidades associadas em outros órgãos e sistemas e estimar o prognóstico pela medida da caixa torácica. As displasias esqueléticas letais estão associadas à diminuição do volume do tórax e consequente hipoplasia pulmonar; no US observa-se a presença de um degrau entre o tórax e o abdome (“sinal do degrau”) e uma diminuição da relação entre o diâmetro cardíaco e o diâmetro do tórax.

A confirmação do tipo de displasia esquelética só pode ser feita após o nascimento, e para isso é indispensável a realização de raio X de corpo inteiro, em qualquer idade

gestacional. Em partos muito prematuros, o raio X deve ser realizado em filme de mamografia, que é mais sensível para a demonstração dos defeitos ósseos.

A maioria das displasias esqueléticas, especialmente as letais, ocorre de forma esporádica por mutações novas. No entanto, alguns tipos de displasia esquelética apresentam padrão de herança autossômico recessivo e terão 25% de probabilidade de recorrência para os próximos filhos do casal. Assim, o diagnóstico preciso é essencial para o aconselhamento genético (Quadro 1).

Quadro 1 – Diagnóstico pré-natal das displasias esqueléticas

Ultrassom

- Medida e percentil de todos os ossos longos
- Visualização da coluna e crânio
- Presença de outras anomalias
- Tórax: diâmetro e relação cardiorácica, “sinal do degrau”

Ecocardiografia fetal

Avaliação pós-natal:

- Raio X de corpo inteiro em qualquer idade gestacional
- Necropsia (inclusive abaixo de 500g)
- Fragmento de tecido para extração de DNA (para futura análise molecular se indicada)
- Fotos

AValiação GENÉTICA CLÍNICA PRÉ E PÓS-NATAL

Ecocardiografia fetal

A ecocardiografia fetal, iniciada no final da década de 1970, permite identificar a maioria das anomalias cardíacas estruturais graves e dos distúrbios do ritmo cardíaco após 18 a 20 semana de gestação, permitindo o tratamento intraútero das arritmias, o encaminhamento das malformações cardíacas graves para hospitais especializados e o aconselhamento familiar.¹⁷

Um exame ecocardiográfico fetal normal tranquiliza uma família com fatores de risco para cardiopatia congênita, permitindo uma gestação mais tranquila e mais prazerosa. O exame ecocardiográfico básico pode ser realizado em condições ótimas entre 18 e 28 semanas de gestação. Alguns defeitos anatômicos podem ser de difícil detecção no início da gravidez devido ao pequeno tamanho do feto, e um exame tardio pode ser prejudicado pelas sombras acústicas geradas pelas costelas fetais e pela diminuição do volume relativo do líquido amniótico em relação ao tamanho do feto.

A projeção de quatro câmaras possui várias características que a tornam um teste adequado de rastreamento para malformações cardíacas fetais, e faz parte do exame ultrassonográfico obstétrico porque é facilmente visualizada na projeção transversal do tórax fetal, e pode ser obtida sem nenhum treinamento especializado em ultrassonografia.¹⁸ Além disso, pode ser visualizada em todas as posições fetais e em mais de 95% dos exames realizados após 19 semanas de gestação.

Sempre que as condições técnicas permitirem, as projeções das vias de saída ventriculares devem ser incluídas como parte de uma avaliação cardíaca fetal de rotina, realizada pelo obstetra. A avaliação da imagem dos grandes vasos aumenta a detecção de várias cardiopatias, que podem passar despercebidas na projeção de quatro câmaras. Algumas malformações cardíacas podem estar presentes com uma imagem de quatro câmaras normal, como a tetralogia de Fallot, transposição de grandes vasos, dupla via de saída de ventrículo direito, pequenos defeitos dos septos interventricular e atrial, coarctação leve da aorta.¹⁹

É consenso na literatura que a maioria dos recém-nascidos com cardiopatia congênita não possui fatores de risco identificáveis. Apesar deste fato, a ecocardiografia fetal tem sido tradicionalmente indicada em gestações com presença de fatores de risco reconhecidos para malformações cardíacas. Os fatores de risco para cardiopatia congênita podem ser agrupados em três categorias principais: fatores maternos, fatores obstétricos e fetais.²⁰ Os fatores de risco internacionalmente utilizados como critérios de indicação para ecocardiografia fetal estão listados na Tabela 5. A ecocardiografia fetal é oferecida às gestantes no Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA), de acordo com estas indicações, preferencialmente a partir das 20 semanas de idade gestacional.

Procedimentos invasivos

Os métodos invasivos em diagnóstico pré-natal viabilizam a coleta direta de material fetal para análise em laboratório, permitindo a realização de diversos exames, como o cariótipo para doenças cromossômicas, os ensaios enzimáticos para erros inatos do metabolismo (EIM) e a análise molecular para doenças gênicas.

Os principais procedimentos invasivos são a biópsia de vilosidades coriônicas (BVC), a amniocentese e a cordocentese. Existem outros procedimentos, como punção de bexiga e punção intracardiaca, entretanto esses métodos não são utilizados de rotina, sendo reservados para situações especiais.

A biópsia de vilosidades coriônicas (BVC) consiste na retirada de fragmentos de placenta por meio de uma agulha guiada por ultrassonografia. A via preferencial é a transabdominal. Pode ser realizada entre 11 e 14 semanas, e tem um risco de abortamento de 1 a 1,5%. O material coletado pode ser analisado diretamente e após cultivo, sendo utilizado para estudo citogenético, ensaio enzimático e análise molecular.

Tabela 5 – Fatores de risco para cardiopatias congênitas.

FATORES DE RISCO MATERNO
- Idade maior do que 35 anos
- Portar cardiopatia congênita
- Filho(s) prévio(s) com anomalias congênitas
- Diabetes durante a gestação
- Doenças do colágeno
- Exposição a teratógenos (vitamina A, álcool, quimioterapia, anticonvulsivantes, lítio, vírus, etc.)
- Uso de indometacina e/ou diclofenaco após 28 semanas de gestação
FATORES DE RISCO OBSTÉTRICOS
Oligoidrâmnio
Polidrâmnio
Suspeita de cardiopatia fetal no ultrassom obstétrico de rotina
FATORES DE RISCO FETAIS
- Malformações extracardíacas
- Translucência nucal acima de 3,5 mm entre 11 e 13 semanas de gestação
- Déficit de crescimento intrauterino
- Presença de cromossomopatia
- Hidropisia não imune
- Arritmias cardíacas
- Artéria umbilical única

Adaptado de Abuhamad A, 1997.

A amniocentese é a retirada de 20 mL líquido amniótico por agulha, guiada por ultrassonografia. Ela pode ser realizada com segurança a partir de 15 semanas e tem um risco de abortamento de 0,5 a 1%. O material utilizado para análise são as células fetais flutuantes no líquido, e as enzimas que o compõem.

A cordocentese é a punção de vaso umbilical para retirada de amostra de sangue fetal. Uma agulha guiada por ultrassonografia é introduzida na cavidade amniótica e depois punciona o vaso. Este procedimento é utilizado quando a idade gestacional é avançada demais para a realização de amniocentese e na ausência de líquido amniótico. O risco de perda fetal é de 2 a 5%.

A gestante poderá, em até 48 horas após qualquer dos exames invasivos, sofrer perda de líquido amniótico, sangramentos, e poderão ocorrer contrações. Por este motivo, está indicado repouso absoluto após o procedimento, pelo menos durante o dia de 1 a 8 realização do exame e redução das atividades físicas por até 72 horas. A perda fetal é a complicação mais grave desses procedimentos.

Como todos esses procedimentos invasivos oferecerem riscos é muito importante que, ao serem indicados aos casais, estes tenham realizado previamente uma consulta de aconselhamento genético. É importante que a indicação de um procedimento invasivo seja criteriosa para não expor as pacientes a situações temerárias sem benefício. As principais indicações para amniocentese ou coleta de vilosidades são apresentadas na Tabela 6.

DETECÇÃO DE CROMOSSOMOPATIAS FETAIS

Cariótipo fetal

O estudo citogenético do feto por meio do cariótipo fetal pode ser obtido a partir de amniócitos cultivados ou por estudo direto ou após cultivo das vilosidades coriônicas. Permite a identificação de anormalidades cromossômicas numéricas ou estruturais. A frequência de cromossomopatias é elevada na espécie humana, sendo detectadas em 0,5% dos recém-nascidos, 5% dos natimortos e 50% dos abortos.²¹

As principais indicações para a detecção pré-natal de cromossomopatias são apresentadas na Tabela 6.

A frequência das anormalidades cromossômicas é especialmente elevada nos casos de malformação fetal.²² A Tabela 7 mostra as frequências das anormalidades cromossômicas distribuídas de acordo com a indicação. A maior frequência de anormalidades cromossômicas se encontra no grupo em que a indicação para o exame são as malformações fetais encontradas no ultrassom.

Tabela 6 – Principais indicações para diagnóstico pré-natal por meio de coleta de vilosidades coriônicas ou amniocentese

-
- Idade materna avançada
 - Filho com cromossomopatia
 - Pais portadores de translocações cromossômicas
 - Filho com erro inato do metabolismo
 - Doenças gênicas com diagnóstico molecular possível
 - Translucência nucal aumentada
 - Malformação fetal na ecografia
 - Triagem sérica alterada
-

FISH (*fluorescence in situ hybridization*):

Esta técnica é o produto da combinação da citogenética tradicional e a biologia molecular, que iniciou na década de 1980 em alguns laboratórios selecionados do primeiro

Tabela 7 – Indicações para a realização de procedimentos invasivos e cariótipos anormais

Indicação primária	Número total de casos (%)	Cariótipos obtidos (n)	Cariótipos anormais (%)	Tipo de anormalidade (n)
Idade materna avançada	235 (25,9)	227	13 (5,7)	Trissomia do 21 (10) Trissomia do 18 (3)
Malformação fetal no ultrassom – não incluindo a translucência nugal	177 (19,5)	169	38 (22,5)	Trissomia do 18 (19) Trissomia do 21 (9) Trissomia do 13 (4) 47,_,+,mar (2) 45,X (1) Triploidia (1) 46,XX+13,der(13;14)(q10;q10) (1) 46,XY,del(18)(p?) (1)
Filho anterior com trissomia	125 (13,8)	123	0	0
Translucência nugal aumentada	65 (7,1)	63	9 (14,3)	Trissomia do 21 (8) 47,XY,+,mar (1)
Hidropisia fetal não imune	54 (5,9)	50	10 (20)	45,X (4) Trissomia do 13 (2) Trissomia do 18 (2) Trissomia do 21(1) 46,XY,+14,der(14;21)(q10;q10) (1)
Outras Indicações	249 (27,5)	247	4 (1,6)	46,XX,+der(18)add(18)(p11) (1) 46,XX, t(15;16)(q21;p12) (1) 46,XX,inv(12)(q13q23) (1) 46,XY, t(7;10)(p21;q21) (1)
Total	905	879	74 (8,6)	247

Adaptado de Kessler RG, et al, 2008.

munho, e teve grande aplicabilidade no diagnóstico clínico. Ela permite que sequências de DNA sejam detectadas em metáfases ou em núcleos interfásicos na própria lâmina. Isto é, não há extração de DNA, ele é estudado diretamente no núcleo ou no cromossomo. Tanto o DNA alvo como a sonda marcada com material fluorescente são desnaturados (a dupla hélice abre-se com o calor). A sonda e o DNA alvo hibridizam-se. Com um microscópio de fluorescência e filtros adequados pode-se visualizar as sequências marcadas e hibridizadas. A grande vantagem desta técnica é que em 24 a 48 horas pode-se obter um diagnóstico preliminar de algumas cromossomopatias, como trissomias do 13, 18 e 21, bem como de cromossomos sexuais. A detecção dessas alterações apenas abrange 90% das cromossomopatias.

PCR (*polimerase chain reaction*) e CGH (*comparative genomic hybridization*)

A PCR pode ser utilizada como um método molecular alternativo para detecção das cromossomopatias mais comuns (13, 18, 21 e cromossomos sexuais), baseada em uma técnica amplamente difundida da PCR, na qual pela amplificação de pequenas sequências de DNA (STR, *polymorphic small tandem repeats*) pode-se obter o diagnóstico de uma alteração quantitativa no material em algumas horas. A interpretação da quantificação dos alelos se dá por meio de um *software*, no qual picos gráficos representam os alelos (dois picos equivalem a 2 alelos normais = 1:1 e três picos indicam uma trissomia = 2:1).

Outra técnica molecular, também utilizada para a detecção de cromossomopatias, é a CGH (*comparative genomic hybridization*), na qual todo o genoma do paciente hibridiza-se com o genoma teste numa única reação. Recentemente foi descrita a possibilidade de diagnosticar aneuploidias e determinar o sexo fetal em líquido amniótico sem células, analisando-se o DNA livre no sobrenadante, através de *microarrays* para CGH.²³

Tanto FISH, como PCR e CGH são considerados testes de detecção rápida de aneuploidias (RAD, *rapid aneuploidy diagnosis*), que se por um lado podem aliviar (ou não) a gestante, por outro devem ser confirmados posteriormente com a análise do cariótipo tradicional. Este ainda é considerado o teste padrão ouro para detecção de aberrações cromossômicas. Os testes rápidos não detectam alterações estruturais (balanceadas ou não), nem mosaicismos e podem falhar (falsos negativos) em 1% dos casos.²⁴

Análise molecular

As diversas técnicas de investigação molecular são úteis no DPN de doenças gênicas, especialmente aquelas que não apresentam outros meios diagnósticos como síndrome do X

frágil, anemia falciforme e fibrose cística. No caso de doenças em que é possível uma análise bioquímica, como na maioria dos erros inatos do metabolismo, por exemplo, a análise molecular auxilia na confirmação do diagnóstico bioquímico. Em casos em que há suspeita de pseudodeficiência de um EIM, a análise molecular deve acompanhar a análise bioquímica.

A aplicação das técnicas de biologia molecular ao diagnóstico pré-natal requer o conhecimento prévio das mutações presentes na família. Na maioria das doenças genéticas, as mutações são raras e a falta de informação sobre a mutação presente em um ou ambos os pais pode impedir a realização do teste, ou indicar a utilização de análise de ligação pela análise de marcadores intragênicos ou próximos ao gene em questão.

Potencialmente, todas as doenças gênicas, cuja mutação é conhecida, podem ser detectadas em material fetal. Alguns testes moleculares são oferecidos em laboratórios brasileiros e outros são disponíveis apenas em laboratórios do exterior. É muito importante que, antes de oferecer diagnóstico pré-natal para um casal por meio de um teste molecular, considere-se a viabilidade de realizar os exames e os custos envolvidos, assim como o que vai ser feito com resultado.

EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DO FETO E DO RECÉM-NASCIDO

A necropsia acadêmica tem como objetivo principal esclarecer, ou complementar, dados referentes à doença básica e/ou a *causa mortis*. Durante o procedimento da necropsia em fetos e recém-nascidos, podem ser realizados exames como a cariotipagem, raio X e testes bioquímicos, possibilitando a melhor correlação posterior dos achados clínicos com os achados anatomopatológicos. A necropsia acadêmica completa envolve o exame ectoscópico bem como os exames macroscópico e microscópico de todos os órgãos, incluindo o sistema nervoso central e a medula espinhal. É de suma importância que os achados anatomopatológicos sejam apresentados à equipe médica que solicitou a necropsia.²⁸

Estima-se que, mesmo nos dias atuais, a necropsia possa contribuir em torno de 25 a 56% para o diagnóstico final do paciente, elucidando a sua doença básica, com achados anatomopatológicos importantes de complementação diagnóstica, assim como esclarecendo os eventos finais que levaram o paciente ao óbito.

Terapia fetal

O desenvolvimento de métodos para diagnóstico pré-natal foi de real importância no aconselhamento genético de gestações de risco. Apesar disto, atualmente, não se pode oferecer muito ao feto, a não ser um atendimento especializado e preparado para alguma urgência ao seu nascimento.

Entretanto há um esforço científico em busca de tratamentos intraútero, que juntamente com a grande capacidade de regeneração do tecido fetal, poderá ser revolucionária.

rio. Atualmente, já existe tratamento com sucesso para arritmias cardíacas, pela administração de fármacos antiarrítmicos (como a digoxina) para a mãe, os quais atingem o feto por via transplacentária.²⁹ Outros tratamentos disponíveis são a administração de dexametasona para a gestante para terapia de hiperplasia adrenal congênita,³⁰ o transplante intraútero de células-tronco hematopoiéticas (*stem cells*) para o tratamento de síndromes de imunodeficiência e β -talassemias,³¹ que já demonstrou resultados positivos.

Um procedimento que esteve muito em moda, e no qual os estudos demonstraram que não havia uma boa sobrevida fetal, foi a cirurgia fetal a céu aberto para correção de defeitos congênitos, como meníngomielocelo, hérnia diafragmática, teratoma sacrocóccigeo e obstruções urinárias. A maior complicação desses procedimentos é a alta taxa de partos prematuros. A principal novidade neste campo são os estudos em animais de cirurgia endoscópica, que parecem diminuir muito o risco de indução de parto e o estresse fetal cirúrgico. A principal terapia cirúrgica atualmente realizada é a coagulação a *laser* de vasos da placenta em gestações gemelares com a síndrome de transfusão feto-fetal, com taxas de sobrevida em torno de 55%.³²

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL

O diagnóstico genético pré-implantação (PGD, *preimplantation genetic diagnosis*) é uma forma de diagnóstico genético, combinando técnicas de fertilização *in vitro* e biologia molecular, em que células de cada embrião são examinadas para a detecção da presença ou não de uma desordem genética, antes da transferência embrionária e da ocorrência da gestação. A retirada de células para a análise pode ser realizada em diversas etapas embrionárias, como oócitos, embriões de células ou blastocistos, e é realizada por uma biópsia muito cuidadosa. FISH e PCR são as técnicas utilizadas na análise genética, sendo a primeira utilizada para determinar doenças cromossômicas e a última para detecção de doenças gênicas. Ambas as técnicas foram modificadas para serem aplicadas em uma célula única com eficácia e acurácia bastante aumentadas. Os embriões saudáveis são transferidos para o útero materno.

As principais condições clínicas que têm sido detectadas por PGD em centros internacionais são: doenças gênicas recessivas, quando ambos os pais são portadores (por ex., a fibrose cística), e doenças dominantes de manifestação na vida adulta, quando um dos pais é afetado (por exemplo, distrofia miotônica e ataxias cerebelares). Outra indicação importante para o qual o benefício da realização de PGD é mais evidente são os casais em que um ou ambos são portadores de translocações cromossômicas balanceadas.

Para que se possa oferecer o PGD, são necessárias avaliações genéticas clínica e laboratorial prévia, a fim de se estabelecer um protocolo com o teste diagnóstico mais indicado para cada casal.

Na prática, a aplicabilidade clínica do PGD ainda é limitada em todo o mundo, devido às dificuldades técnicas envolvidas e aos custos elevados.

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL NO ATENDIMENTO DO RECÉM-NASCIDO EM SALA DE PARTO

Os avanços no diagnóstico pré-natal permitem ao neonatologista um melhor planejamento do atendimento ao recém-nascido na sala de parto. Com este planejamento, a anomalia previamente identificada pode ser manejada de maneira ideal e o impacto na saúde do neonato pode ser minimizado.

A parte mais importante desse planejamento consiste em nascer no “lugar certo”. O diagnóstico fetal permite que a gestante seja encaminhada a um hospital de referência no atendimento da patologia fetal diagnosticada. Nascer em um centro com cirurgia cardíaca neonatal, por exemplo, permite que a chance de sobrevivência de um cardiopata aumente exponencialmente. Infelizmente, nos dias de hoje no nosso país, a maioria dos recém-nascidos portadores de cardiopatias congênicas nascem nas periferias e muitos morrem antes mesmo do diagnóstico. Nos poucos centros que dispõem de ecocardiograma, o problema deixa de ser o diagnóstico e passa a ser a transferência para um centro com cirurgia cardíaca. A espera pela transferência custa a vida de muitos deles. Nem todos seriam salvos pelo diagnóstico pré-natal, mas a chance de sobrevivência seria significativamente maior.

O atendimento na sala de parto também é modificado pelo diagnóstico pré-natal. Um recém-nascido portador de hérnia diafragmática, por exemplo, tem indicação de intubação imediata ao nascimento e ventilação por TET. Na ausência do diagnóstico, esses bebês são ventilados inicialmente por balão e máscara, gerando insuflação gástrica e intestinal. Como nesses bebês estes órgãos muitas vezes se localizam dentro da caixa torácica, a ventilação com máscara acaba causando compressão adicional nos pulmões já hipoplásicos pela patologia de base. Nos casos de gastrosquise, onfalocele e defeitos de fechamento do tubo neural, também é necessária a preparação de campos, compressas e sacos plásticos estéreis para envolver as vísceras exteriorizadas.

Também faz parte do planejamento a mobilização de outras equipes que irão atender o recém-nascido, como cirurgões pediátricos e neurocirurgiões. Em muitos casos, a cirurgia precoce logo após o nascimento é indicada e melhora o prognóstico das patologias.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS DO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

As expectativas da mulher grávida no que diz respeito a seu papel como mãe, pode induzir fantasias quanto à sua identidade materna e também afetar seu es-

tado emocional. Por isso, a gestação pode ser chamada de evento significativo do desenvolvimento da mulher.³³

A realidade dos movimentos fetais e das imagens ultrassonográficas proporciona dados adicionais a serem acrescentados ao bebê imaginado. Ao receber a notícia de malformação, os pais podem desenvolver sentimentos de rejeição, medo e muitas vezes, negação do problema. Esses sentimentos frente à notícia podem prejudicar o vínculo mãe-bebê, e gerar um desestímulo, sendo prioritária a procura de ajuda.³⁴

A relação mãe-bebê coloca a gestante em dois momentos: o primeiro, o choque pelo diagnóstico, levando a um afastamento inicial, e o segundo, uma aproximação com esse feto após vivenciar momentos de negação e dúvidas. Impulsos agressivos estão presentes, movidos também pela culpa.

Frente a isto, a formação reativa é acionada para intensificar a ligação mãe-bebê. Porém, acredita-se que está envolvida também uma capacidade de elaboração da situação que desprende e libera energia psíquica para essa ligação.³⁵

É importante salientar também a necessidade de que a equipe interdisciplinar, seja capaz de perceber o momento de cada paciente, bem como a reação desta observada frente ao diagnóstico, reconhecendo seus próprios sentimentos de raiva, impotência e culpa, e sua disponibilidade em trabalhar esses aspectos, uma vez que é constantemente alvo de projeções dos casais atendidos.

CONCLUSÃO

O diagnóstico pré-natal é um conjunto importante de ferramentas que permite estabelecer as condições do feto, contribuindo para o acompanhamento da gestação e o planejamento do parto. Para os casais com risco aumentado de anormalidades fetais, em razão de uma história prévia de anormalidades ou por fatores relacionados à gestação, os resultados normais da investigação pré-natal contribuem para uma maior tranquilidade até o nascimento do bebê.

Em caso de anomalias fetais detectadas durante a gestação, a investigação pré-natal permite esclarecer a etiologia, e possibilita ao casal e à equipe decisões mais acertadas com relação ao prognóstico da gestação e atendimento do bebê.

Idealmente, o diagnóstico pré-natal deve estar inserido em um atendimento multidisciplinar especializado. A experiência do Grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, apresentada neste capítulo, vem contribuindo há aproximadamente 20 anos para o atendimento de um grande número de gestantes, assim como para a pesquisa nessa área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harper PS. Practical Genetic Counselling. 4rd ed. London: Wrigt, 1998.

2. Milunsky A, Milunsky J. Genetic Counseling: Preconception, Prenatal, and Perinatal. In Milunsky A (ed). Genetic Disorders and the Fetus. 4th ed Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 1998, p. 1-52.
3. MRC Medical Research Council Vitamin Study Research Group. Prevention of Neural Tube Defects: Results of Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, 1991, 228:131.
4. Pina-Neto JM, Petean EBL. Genetic Counseling Follow-up – A Retrospective Study with a Quantitative Approach. *Genet Mol Biol*, 1999, 22(3): 295-307.
5. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ*, 1988, 297:883-7.
6. Cuckle H. Calculating correct Down's syndrome risks. *Br J Obst Gynaecol*, 1999, 106:371-2.
7. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ et al. Screening of maternal serum for fetal Down's Syndrome in the first trimester. *N Engl J Med*, 1998, 338:955-61.
8. Fonseca MMC, Magalhães JA, Papich H, Dias R, Schmidt A. Ultra-sonografia em Obstetrícia: explorando um mundo novo. A relação pais-bebê – da observação à clínica. In Caron NA (ed). São Paulo: Casa do Psicólogo, 2000.
9. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. O exame ultra-sonográfico entre 11-14 semanas: diagnóstico de anomalias fetais. Série Diploma em Medicina Fetal, 2000.
10. Sanseverino MT. Avaliação da medida da translucência nucal em gestante com risco elevado de anomalias congênitas. Tese de doutorado, UFRGS, 2005.
11. Snijders RJ, Nobel P, Sebire N et al. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet*, 1998, 352(9125):343-6.
12. Souka A, Von Kaisenberg C, Nicolaides K. Increased nuchal translucency. The 11-14 weeks scan. Nicolaides, K. London, Fetal Medicine Foundation, 2004, p. 61-80.
13. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191(1):45-67.
14. Murta CG, Moron AF, Ávila MA, Weiner CP. Application of ductus venosus Dopplervelocimetry for the detection of retal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*, 2002, 17(5):308-14.
15. Matias A, Gomes C, Flack N et al. Screening for chromosomal abnormalities at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998, 12:380-4.
16. Fong KW, Toi A, Salem S, Hornberger LK, et al. Detection of fetal structural abnormalities with US during early pregnancy. *Radiographics*, 2004, 24:157-174.
17. Fesslova V, Nava S, Villa L. Evolution and long term outcome in cases with fetal diagnosis of congenital heart disease: Italian multicenter study. *Fetal Cardiology Study Group of the Italian Society of Pediatric Cardiology. Heart*, 1999, 82(5):594.
18. Copel JA, Pilu G, Green J et al. Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four chamber view. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 1987, 157:648.
19. Rabih C. Screening for fetal heart defects. Diploma in Fetal Medicine. The Fetal Medicine Foundation. K. Nicolaides, R. Romero, Y Ville, 1999.
20. Abuhamad A. A practical guide to Fetal Echocardiography. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997.
21. Alberman E D, Creasy M R. Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and perinatal deaths. *J Med Genet*, 1977, 14:313.
22. Kessler RG, Sanseverino MT, Leistner-Segal S et al. Prenatal Diagnosis of fetal chromosomal abnormalities: Report of an 18-year experience in a Brazilian public hospital. *Genet Mol Biol*, 2008, 31(4):829-833.
23. Larrabee PB, Johnson, KL, Pestova, E et al. Microarray analysis of cell free fetal DNA in amniotic fluid: a prenatal molecular karyotype. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(3):485-91.

24. Bui TH. Prenatal cytogenetic diagnosis: gone FISHing, BAC soon. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30:247-251.
25. Lake BD, Young EP, Winchester BG. Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases. *Brain Pathol*, 1998, 8:133-49.
26. Thomaz GH. Pseudodeficiencies of lysosomal hydrolases. *Am J Hum Gen*, 1994, 54:934-40.
27. Burin MG, Scholz AP, Gus R et al. Investigation of lysosomal storage disease in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat. Diagn*, 2004, 24:653-657.
28. Variend S. Fetal, perinatal and infant autopsies. In: *The Hospital Autopsy*. (eds.) Cotton DWK, Cross SS. Ed Butterworth-Heinemann, 1993, p. 99-115.
29. Brackley K J, Ismail K M, Wright J G, Kilby M D. The resolution of fetal hydrops using combined maternal digoxin and dexamethasone therapy in a case of isolated complete heart block at 30 weeks gestation. *Fetal Diagn Ther*, 2000, 15(6):355-8.
30. Miller WL. Dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia in utero: an experimental therapy of unproven safety. *J Urol*, 1999, 162(2):537-40.
31. Pschera H. Stem cells therapy in utero. *J Perinat Med*, 2000, 28(5):346-54.
32. Deprest JA, Lerut TE, Vandenberghe K. Operative fetoscopy: new perspective in fetal therapy? *Prenat Diagn*, 1997, 17(13):1247-60.
33. Klaus MH, Kennel JH. Atendimento aos pais de um bebê com malformação congênita. (D. Batista, Trad.) In: Klaus MH, Kennel JH. (Orgs) *Pais/bebê: a formação do apego*. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000, p. 170-244.
34. Fernandes MG, Viana DL, Balbino FS, Horta AL. Entrevistando as famílias de recém-nascidos malformados como proposta de avaliação e de intervenção de enfermagem. *Rev Acta Scientiarum Maringá*, 2004, 26(1):159-165.
35. Gomes AG, Picinini CA. Impressões e sentimentos das gestantes sobre a ultra-sonografia e suas implicações para a relação materno-fetal no contexto de anormalidade fetal. *Psicol Reflex Critic*, 2007, 38(1):67-76.

Referências bibliográficas: **1.** Jones III WJ, Francis JJ. Softgels: Consumer perceptions and market impact relative to other oral dosage forms. *Advances in Therapy*. 2000;17:213-21. **2.** FAO/OMS. Human vitamin and mineral requirements. Em: *Report 7th Joint FAO/OMS Expert Consultation*. Bangkok, Thailand, 2001. xxii + 286p. **3.** Dutra de Oliveira JE, Marchini JS. Ciências Nutricionais. São Paulo: Sarvier; 2008. **4.** FEBRASGO. Assistência pré-natal; manual de orientação. 2004;36-41. **5.** Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(Suppl): 1218S- 22S. **6.** Melamed N, Ben-Haroush A, Kaplan B, *et al.* Iron supplementation in pregnancy - does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276:601-4. **7.** Ahn E, Paireudeau N, Paireudeau Jr N, *et al.* A randomized cross over trial of tolerability and compliance of a micronutrient supplement with low iron separated from calcium vs high iron combined with calcium in pregnant women. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2006;6:10. **8.** Wald NJ, Law MR, Morris JK, *et al.* Quantifying the effect of folic acid. *Lancet*. 2001;358:2069-73. **9.** Bendich A. The safety of carotene. *Nutr Cancer*. 1988;11:207-14. **10.** Diplock AT. Safety of antioxidant vitamins and carotene. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(Suppl):1510S-6S. **11.** IVACG Statement. Safe doses of vitamin A during pregnancy and lactation. International Vitamin A Consultative Group - IVACG, 1998. Disponível em https://apps.who.int/vaccines-diseases/en/vitamina/PDF/15_SAFE_DOSES.PDF. Acessado em 8 de dezembro de 2010. **12.** Circular aos Médicos (bula) de DAMATER. São Paulo; Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. 2010.

DAMATER® Polivitamínico e Poliminerais. APRESENTAÇÃO: cartucho contendo 3 blísteres, cada um com 10 cápsulas gelatinosas moles. **COMPOSIÇÃO:** betacaroteno 2700 UI, colecalciferol 400 UI, alfatocoferol 30 mg, ácido ascórbico 70 mg, tiamina 3 mg, riboflavina 2 mg, piridoxina 2,2 mg, cianocobalamina 3 mcg, ácido fólico 2 mg, ferro 30 mg, zinco 15 mg, cálcio 100 mg. **INDICAÇÕES:** prevenção e tratamento das deficiências de vitaminas e minerais no período pré-gestacional, durante a gestação e o aleitamento. Redução da incidência de malformações do tubo neural.



CONTRAINDICAÇÕES: história de alergia a qualquer um dos componentes da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** não deve ser utilizado em portadores de hipervitaminose A e/ou D, insuficiência renal, hemossiderose, hipercalcemia e hipercalcúria. Não deve ser utilizado em pacientes com atrofia óptica hereditária de Leber, uma vez que tem sido relatada uma atrofia rápida do nervo óptico na administração a esses pacientes. Não é indicado para pacientes idosos e crianças. Não é indicado em casos de anemia perniciosa. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **REAÇÕES ADVERSAS:** em casos pouco frequentes pode ocorrer obstipação intestinal. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos à base de ácido acetilsalicílico, levodopa, cimetidina, carbamazepina ou tetraciclina e antiácidos. Caso realmente seja necessário o uso de **DAMATER®** com tetraciclina deve-se respeitar um intervalo mínimo de 2 horas entre a administração desses medicamentos, pois o ferro de **DAMATER®** pode comprometer a absorção da tetraciclina. **POSOLOGIA:** ingerir uma cápsula ao dia, com ou sem alimento, ou a critério médico. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg. MS - 1.0171.0178.

DAMATER® é contraindicado nos casos de história de alergia a qualquer um dos componentes da fórmula. **DAMATER®** não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos à base de ácido acetilsalicílico, levodopa, cimetidina, carbamazepina, tetraciclina e antiácidos.¹²

Antes de prescrever **DAMATER®**, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para mais informações sobre o produto.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.

Direitos reservados: é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

 **on line**
0800-012-22-32
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

Damater[®]

Polivitamínico e Poliminerais

Na medida certa para uma gestação saudável.²⁻⁴



DAMATER[®] tem indicação em bula para
preconcepção, gestação e lactação.¹²

- Minicápsula gelatinosa, fácil de engolir.¹
- Aroma suave, sem sabor.¹²
- Formulação adequada:²⁻⁴
 - Único com 100% de betacaroteno: forma segura de fornecer vitamina A;⁹⁻¹¹
 - Fumarato ferroso: melhor absorção e perfil de tolerabilidade;⁵⁻⁷
 - Ácido fólico: alta proteção dos DTNs (82%).⁸
- Apresentação mais prática: 30 minicápsulas gelatinosas em 3 blísteres.¹²

Prática apresentação:
30 minicápsulas
gelatinosas em
3 blísteres.¹²





Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia