

Medicamentos e gravidez: Influência na morfologia fetal

Medicines and pregnancy: Influence on fetal morphology

Fernanda Sardinha de Abreu Tacon^{*1}, Waldemar Naves do Amaral¹, Kelly Cristina Borges Tacon²

1 - Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia – GO - Brasil.

2- Centro Universitário de Anápolis, UniEVANGÉLICA – Anápolis - GO, Brasil.

Resumo

Objetivo: Conhecer os fatores associados ao uso inadequado de medicamentos no período gestacional, o que poderá ajudar na implementação de programas para esclarecer os malefícios sobre a saúde materno-fetal. **Fonte de dados:** este estudo de revisão pesquisou nas bases de dados Bireme, Scielo, PubMed, Lilacs e Site Up to Date. A seleção levou em conta seus títulos e resumos relacionados ao assunto, no período de 2006 a 2017, utilizando os descritores Uso de medicamentos/Drug utilization, gravidez/pregnancy e desenvolvimento fetal/fetal morphology. Foram encontrados 75 artigos, desses foram selecionados 33, os mais recentes e de alto teor teórico necessário para a construção do texto. **Síntese de dados:** Por meio desta análise observou-se a necessidade de maior atuação dos profissionais da saúde, na tentativa de esclarecer o perigo da automedicação, do uso inadequado de medicamentos e a importância dos hábitos saudáveis. **Conclusões:** Para tanto, novas pesquisas na área são cada vez mais necessárias e conscientizar as gestantes quanto aos perigos de anomalias por medicação, contribuindo para a melhoria da saúde pública.

Abstract

Objective: To know the factors associated with the inadequate use of drugs during the gestational period, which may help in the implementation of programs to clarify the harm to maternal-fetal health. **Data source:** This review searched on the databases Bireme, Scielo, PubMed, Lilacs and Site Up to Date. The selection took into account its titles and abstracts related to the subject, from 2006 to 2017, using the descriptors Use of Medications / Drug utilization, pregnancy / pregnancy and fetal development / fetal morphology. We found 75 articles, of which 33 were selected, the most recent and high theoretical content required for text construction. **Data synthesis:** This analysis revealed the need for greater performance of health professionals in an attempt to clarify the danger of self-medication, inadequate use of medications and the importance of healthy habits. **Conclusions:** therefore, new research in the area is increasingly necessary and make pregnant women aware of the dangers of medication anomalies, contributing to the improvement of public health.

Palavras-chave:

Uso de medicamentos.
Gravidez.
Desenvolvimento fetal.

Keyword:

Drug utilization.
Pregnancy.
Fetal development.

***Correspondência para/ Correspondence to:** fernandabreu2010@yahoo.com.br

Universidade Federal de Goiás, Avenida Esperança s/n, Campus Samambaia - Prédio da Reitoria. Goiânia – GO – Brasil, 74690-900.

INTRODUÇÃO

Dentre os principais fatores de exposição ambiental na gestação que podem estar entre os principais indicadores de malformações congênitas destacam-se: exposição à radiação, drogas ilícitas, álcool, tabaco, influências hormonais, deficiências nutricionais, medicamentos, influências mecânicas e imunológicas. Sendo que em 2013 as anomalias congênitas foram responsáveis por 2761 milhões de mortes neonatais no mundo.^{1,2,3,4}

As consequências sobre o feto em relação ao uso de medicamentos pelas gestantes são um fator de grande preocupação e estudos. Várias drogas podem causar danos irreversíveis ao feto, pois muitas delas não têm seu potencial de teratogenicidade e segurança estabelecidos. Um dos grandes obstáculos é o fato de que nem todas as medicações tem suas alterações fetais documentadas. Assim, prescritores acabam utilizando medicamentos mais clássicos, os quais possuem mais informações científicas.^{5,6}

O potencial teratogênico dos medicamentos só foi considerado relevante a partir de 1950, com a tragédia da talidomida, medicamento usado por gestantes para diminuir náuseas e vômitos o qual levou ao nascimento de aproximadamente 10 mil crianças com malformações congênitas, caracterizada pelo encurtamento dos ossos longos dos membros superiores e/ou inferiores, com ausência total ou parcial das mãos, pés e /ou dedos.⁷ As dificuldades de ensaios experimentais em seres humanos por causa de aspectos éticos, nos levam a necessidade de estudos epidemiológicos para se elaborar estratégias e reduzir a incidência de malformações induzidas por medicamentos.^{8,9}

A agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA) classificam os medicamentos de acordo com seu grau de segurança, porém, nem todos fármacos possuem sua classificação definida e nem toas as alterações fetais documentadas. Assim, o trabalho de farmacoepidemiologia e farmacovigilância são de suma importância para auxiliar e detectar possíveis drogas com poder teratogênico.¹⁰

Tendo em vista a importância do tema para a saúde pública, este artigo teve como objetivo discutir o uso de medicamentos durante a gestação e suas principais consequências no desenvolvimento fetal.

MÉTODOS

Este é um artigo de revisão de literatura e engloba o uso de medicamentos durante o período de gestação e sua influência na morfologia fetal. Foi realizada uma busca nas bases de dados Bireme, Scielo, PubMed, Lilacs e Site Up to Date. A seleção levou em conta seus títulos e resumos relacionados ao assunto, dando prioridade aos mais recentes. A busca por artigos ocorreu nos idiomas português e inglês, classificados de acordo com seu nível e grau de recomendação.

Utilizou-se as palavras chaves Uso de medicamentos/Drug utilization, gravidez/pregnancy e desenvolvimento fetal/fetal morphology. Foram encontrados 75 artigos, desses foram selecionados 33. Os critérios de inclusão foram trabalhos mais recentes e de alto teor teórico necessário para a construção do texto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os medicamentos e a gestação

A decisão para a escolha do fármaco deve ser avaliada de forma muito criteriosa, a maioria dos medicamentos ainda são analisados em animais, em seres humanos os riscos não estão claramente estabelecidos, pois envolvem também desafios éticos e técnicos.¹¹ A necessidade de sempre descobrir novas drogas torna se necessário pois ao logo do tempo, seus efeitos adversos vão limitando seu uso e uma dificuldade de aceitação clínica. Além de ser eficaz, deve ser bastante segura.¹²

Aproximadamente 40% das mulheres em idade fértil usam anti-hipertensivos, uma exposição comum no primeiro trimestre, principalmente dos Inibidores da Enzima Conversora, porém devido seu potencial teratogênico relacionado principalmente a malformações cardíacas e no

Sistema Nervoso central (SNC), não sendo recomendado seu uso durante a gestação. Protocolos mais recentes recomendam o uso de Metildopa durante a fase da gravidez.^{13,14}

Andrade et al. (2014), em seu estudo, aponta que no Brasil a média de consumo de medicamentos é de 2 por gestante. E de acordo com alguns estudos epidemiológicos, fármacos de fácil acesso como a dipirona, foram relacionados como fatores de risco para tumor de Wilms, leucemia em menores de dois anos e hipertensão pulmonar severa com utilização de anti-inflamatório como diclofenaco.¹⁵

Aproximadamente 20% das mulheres em idade fértil sofrem de enxaqueca. Dentre as medicações utilizam-se triptanos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), paracetamol e opióides. Estudos demonstram que 81% das mulheres grávidas usam medicamentos, sendo os analgésicos a classe mais consumida. A partir do momento que descobrem a gravidez, dão prioridade para o paracetamol. Porém poucos estudos relatam sobre o uso de medicamentos no primeiro e segundo mês de gestação, período que geralmente não se sabe da gravidez.¹⁶⁻¹⁸

Fatores como características culturais, abortos, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e automedicação são alguns indicativos para melhor compreender os riscos teratogênicos.¹⁹ Condições como: idade, hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo, pré-eclâmpsia, hemorragia e infecção pós-parto, são apontados como causadores de risco para o infarto agudo do miocárdio (IAM), sendo que a gravidez por si só, já oferece condições favoráveis. Durante a gestação ocorre: aumento de volemia, aumento do débito cardíaco, frequência cardíaca e diminuição do oxigênio ao miocárdio.²⁰

Os inibidores da receptação de serotonina são os antidepressivos mais prescritos. Em uma gravidez antes de se entrar com a terapia medicamentosa, outros fatores devem ser levados em consideração: idade, comorbidades e tentativa de outros métodos alternativos. Nos Estados Unidos,

15 a 23% das gestantes sofrem algum tipo de transtorno depressivo, sendo que 7 a 13% usam algum antidepressivo. Algumas malformações cardíacas estão associadas ao uso de antidepressivos na gestação, principalmente no primeiro trimestre.^{21,22,23}

Estudos demonstram que geralmente o perfil das usuárias de medicamentos na gravidez são casadas, jovens, baixa escolaridade e desempregadas. Sendo que a automedicação de anti-inflamatórios no primeiro trimestre de gestação é bastante comum. Os anti-inflamatórios não esteroidais podem provocar hipertensão pulmonar fetal, baixo peso ao nascer e problemas de coagulação.²⁴ Em relação ao ácido acetilsalicílico existem restrições quanto ao seu uso, tem sido associado a baixo peso no nascimento e sangramentos quando usado próximo do parto. Porém a classe mais utilizada são os analgésicos, sendo que o mais recomendado é o paracetamol que possui classificação B.^{6,25}

Muitos estudos epidemiológicos apontam que a maioria das mulheres não fazem planejamento da gestação. Se fizessem poderiam investigar problemas de saúde atuais e prévios, além de adequação dos medicamentos que possuem caráter teratogênico, como é o caso dos anticonvulsivantes e antiepiléticos.^{26,27}

Além dos casos da falta de planejamento, interações entre medicamentos podem diminuir a eficácia do anticoncepcional oral. Interações entre psicotrópicos e anticoncepcionais são um exemplo. Os transtornos psiquiátricos na gestação são grandes desafios para os obstetras. Estudos do tipo caso-controle relatam lábio leporino em crianças expostas na gestação à benzodiazepínicos. A exposição ao lítio tem-se a doença de Ebstein, a qual é uma malformação cardíaca.²⁸

Os medicamentos teratogênicos têm mecanismos mais envolvidos no antagonismo de folato, perturbação vascular e estresse oxidativo. Um estudo detectou 30 associações estatisticamente

significativas entre o uso de drogas medicamentosas e defeitos ao nascimento relacionados ao uso de acetaminofeno, alguns anti-hipertensivos, aspirina, fenobarbital, clomifeno, progesterona, Inibidores seletivos da

receptação de serotonina e ácido valpróico. Para o uso de contraceptivos orais, alguns estudos não encontraram riscos aumentados para defeitos na redução de membros ou hipospadia.^{29,30}

Quadro 1 – Categorias quanto aos riscos e exemplos de medicamentos.

CATEGORIA	CLASSIFICAÇÃO	EXEMPLOS
A	Ensaio controlado em humanos não demonstraram risco fetal	*Ácido fólico * Vitaminas
B	Ensaio em animais indicaram ausência de risco fetal em animais, mas não há estudos controlados em humanos	*Ranitidina *Nistatina *Loratadina *Paracetamol
C	Ensaio em animais mostraram efeitos adversos, mas não há estudos em humanos	*Escopolamina *Amiodarona *Propranolol *Clonazepam
D	Evidência de risco fetal em humanos, mas os benefícios podem se sobrepor aos riscos	*Zidovudina *Valproato *Fenobarbital *Ácido acetilsalicílico *Dipirona
X	Evidência de risco fetal que não justificam quaisquer benefícios	*Talidomida *Isotretinoína *Misoprostol

(Fonte: SEGURA; FONSECA, 2015)

Quanto menor a ligação do fármaco com as proteínas plasmáticas e quanto mais lipossolúvel o medicamento, maior é a chance de passar para o leite, podendo causar toxicidade ao bebê durante a fase de amamentação. A falta de informações sobre a segurança dos medicamentos e a não notificação de casos de teratogênese por medicamentos, torna um grave problema de Saúde Pública.³¹

As drogas são divididas por classes terapêuticas de acordo com Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC), da Organização Mundial de Saúde (OMS). Os medicamentos são enquadrados na classificação de risco segundo critérios da FDA. O quadro 1 demonstra as categorias quanto aos riscos e alguns exemplos de medicamentos.³²

Algumas gestantes como alternativas fazem uso de medicamentos fitoterápicos, remédios caseiros. Porém, mesmo sendo a base de plantas, não é isento de riscos, por exemplo, hortelã,

boldo e poejo são desaconselhados durante a gravidez. Mas é uma alternativa viável, desde que sejam bem orientadas. Muitas plantas já se conhecem seus benefícios e malefícios.³³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando se está grávida ou pretende engravidar, alguns hábitos devem ser abolidos. A mudança no estilo de vida é fundamental para o crescimento fetal saudável.

Fatores como automedicação, uso inadequado e irracional de medicamentos é bastante preocupante, pois nenhum medicamento é isento de toxicidade, no primeiro trimestre podem causar danos irreversíveis e algumas classes podem causar malformações.

Dessa forma, os profissionais de saúde devem esclarecer os perigos que os medicamentos podem causar, para a saúde da gestante e principalmente para o feto. Nenhum fármaco é totalmente seguro, portanto seu uso deve ser

com muita cautela, essa é a melhor forma de prevenção.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Forma de citar este artigo: Tacon FSA, Amaral WN, Tacon KCB. Medicamentos e gravidez: influência na morfologia fetal. *Rev. Educ. Saúde* 2017; 5 (2): 105-111

REFERÊNCIAS

1. Mahram M, Ghazavi M. The effect of extremely low frequency electromagnetic fields on pregnancy and fetal growth and development. *Arch Irã Med*. 2013; 16(4): 221-224.
2. Rocha RS, Bezerra SC, Lima JWO, Costa FS. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. *Rev. Gaúcha Enfermagem*. 2013; 34,(2): 37-45.
3. Leite M, Albieri V, Kjaer SK, Jensen A. Maternal smoking in pregnancy and risk congenital malformations: results of a danish register-based cohort study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*.2014; 93: 825-34.
4. WHO. Congenital anomalies, 2016. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>>. Acesso em: 05 abril. 2017.
5. Melo SCCS, Pelloso SM, Carvalho MDB, Oliveira NLB. Uso de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde. *Acta paul. Enfermagem*. 2009; 22(1): 66-70.
6. Oliveira FAD, Gama DP, Leopardi MG, Dias JMG, Lyra JDP, Neves SJF. Aderência autorreferida a medicamentos prescritos durante a gestação. *Rev. Bras. Ginecol. Obstetrícia*.2012; 34(4): 147-152.
7. Leandro JA, Santos FL. História da talidomida no Brasil a partir da mídia impressa (1959-1962). *Saúde e Soc*. 2015; 24(3): 991-1005.
8. Ramos WLP, Benevento CE, Malgarin J, Stefanello TF, Ramos ERP. Análise do uso de medicamentos durante a gestação em mães de pacientes portadores de malformações fetais. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2008; 1(1): 59-64.
9. Costa DB, Coelho HLL, Santos DB. Use of medicines before and during pregnancy: prevalence and associated factors. *Cad. Saúde Pública*. 2017; 33(2).
10. Lunardi-Maia T, Schuelter-Trevisol F, Galato D. Uso de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez: avaliação da segurança dos medicamentos e uso de ácido fólico e sulfato ferroso. *Rev. Bras. Ginecol. Obstetrícia*. 2014; 36(12) 541-547.
11. Marques HHS. Avaliação crítica dos efeitos adversos do tratamento anti-retroviral no feto, recém-nascido e lactente. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2006; 28(7): 424-430.
12. Yoshida RA, Yoshida WB, Rollo HA. Novos anticoagulantes para a profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgia ortopédicas de grande porte. *J. vasc. bras*. 2011;10(2): 145-153.
13. Executive summary: hypertension in pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 1122-31.
14. Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, Callaghan WM, Seely EW, Hernández-Diaz S. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999–2008. *PLoS One* 2012;7:e36171.
15. Andrade AM, Ramalho AA, Koifman RJ, Dotto LMG, Cunha MA, Opitz SP. Fatores associados ao uso de medicamentos na gestação em primigestas no Município de Rio Branco, Acre, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2014; 30(5): 1042-1056.
16. Amundsen S, Nordeng H, Nezrealova-Henriksen K, Stouner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol*. 2015.
17. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16(9): 968-981.
18. Harris GE, Wood M, Eberhard-Gran M, Lundqvist C, Nordeng H. Patterns and predictors

- of analgesic use in pregnancy: a longitudinal drug utilization study with special focus on women with migraine. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17(1): 224.
19. Pons ES, Pizzol TSD, Knauth DR. Perceptions by pregnant and childbearing-age women in southern Brazil tow teratogenic risk from medicines and radiotherapy. *Cad. Saúde Pública*.2014; 30(9): 1965-1976.
20. Duarte FP, O'Neil P, Centeno MJ, Ribeiro I, Moreira J. Infarto agudo do miocárdio na 31ª semana de gravidez: relato de caso. *Rev. Bras. Anestesiologia*. 2011; 61(2): 228-231.
21. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM et al. Antidepressant use inpregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014; 370(25):2397–2407.
22. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196 (6):544.e541–545.
23. Tak CR, Job KM, Genry-Schoen K, Campbell SC, Carroll P, Constantine M et al. The impacto f exposure to antidepressant medications during pregnancy on neonatal outcomes: a review of retrospective database cohort studies. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2017; doi: 10.1007/s00228-017-2269-4.
24. Hirama SC, Dias BCS, Matsudo ET, Gandolfo CG, Gandolfo CG, Ferreira BCG et al. Tratamento de gestantes com epilepsia: papel dos medicamentos antiepilépticos clássicos e novos. *J. epilepsy clin. neurophysiol*. 2008; 14(4): 184-192.
25. Brum LFS, Pereira P, Felicetti LL, Silveira RD. Utilização de medicamentos do Sistema Único de Saúde no município de Santa Rosa- RS, Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2011; 16(5): 2435-2442.
26. Borges AL, Cavalhieri FB, Hoga LA, Fujimori E, Barbosa LR. Pregnancy planning:prevalence and associated aspects. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45: 1679-84.
27. Westphal F, Fustinoni SM, Pinto VL, Melo OS, Abrahão AR. Associação da idade gestacional com a opção pela interrupção da gravidez de fetos com anomalias incompatíveis com a sobrevivência neonatal. *Einstein*. 2016; 14(3): 311-316.
28. Carvalho ACA, Silveira P, Santiago E, Santos ECC, Sales JL, Palma-Dias R et al. O uso de drogas psicotrópicas na gestação. *Revista Femina*. 2009; 37(6): 331-338
29. Van-Gelder MM, Jong-Van BLT; Roeleveld N. Drugs associated with FAKteratogenic mechanisms. Part II: a literature review of the evidence on human risks. *Human Reproduction*. 2014; 29(1): 168-83.
30. Waller DK, Gallaway MS, Taylor LG, Ramadhani TA, Canfield MA, Scheuerle A et al. Use of oral contraceptives in pregnancy and major structural birth defects in off spring. *Epidemiology*. 2010; 21: 232-239.
31. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011; 57: 75-182.
32. Segura FAK, Fonseca MRCC. Utilização de medicamentos durante a gravidez: um estudo de revisão. *Revista Saúde*.2015; 9 (1-2): 85-95.
33. Pereira BF, Guimarães PS, Sousa SF, Lopes SPS, Azevedo DA, Borges JCM. Perfil de utilização de medicamentos em gestantes assistidas em serviço público de saúde de Gurupi, Tocantins. *Revista Cereus*. 2014; 6(1): 71-91.