



FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES

CURSO DE BIOMEDICINA

USO DE MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Elaine de Araujo Costa

Lorayne Chaveiro dos Santos

Orientador: Prof. Ms. Neusa Mariana Costa Dias

Trindade - GO

FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
CURSO DE BIOMEDICINA

USO DE MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Elaine de Araujo Costa
Lorayne Chaveiro dos Santos

Projeto de Pesquisa apresentado como requisito parcial para elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso de graduação em Biomedicina, da Faculdade União de Goyazes, sob a orientação do Prof. Ms. Neusa Mariana Costa Dias.

Orientador: Prof. Ms. Neusa Mariana Costa Dias

Trindade - GO

2014

Elaine de Araujo Costa

Lorayne Chaveiro dos Santos

USO DE MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO:

UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina, aprovada pela seguinte
banca examinadora:

Prof. Ms. Neusa Mariana Costa Dias

Prof. Esp. Luciano Gonçalves Nogueira

Luanna Sousa de Araújo

Trindade – GO

/ /

USO DE MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Elaine de Araujo Costa¹
Lorayne Chaveiro dos Santos¹
Neusa Mariana Costa Dias²

RESUMO

O presente artigo trata do uso de medicamentos na gravidez e seus possíveis malefícios. O uso de fármacos na gravidez tem chamado atenção de especialistas e do Ministério da Saúde, pois, os estudos envolvendo esta questão já conseguiram demonstrar que a placenta não atua como uma barreira protetora e desse modo, o feto pode absorver substâncias ingeridas pela mãe. Em se tratando de medicamentos, que pode ocasionar consequências irreversíveis ao feto é necessário aprofundar as discussões a fim de que seja possível evitar o uso deles quando não houver necessidades. São necessários mais estudos sobre os possíveis malefícios que o uso de medicamentos, durante a gestação, pode causar. Uma vez que grande parte das informações, que se tem sobre o assunto, foi obtida a partir de estudos com animais e não podem ser aceitas com cem por cento de confiabilidade quando se trata de humanos, uma vez que os medicamentos podem se comportar de maneira diferente de um organismo para outro.

Palavras-chave: Gestação. Medicamentos. Efeitos toxicológicos e morfológicos.

USE OF DRUGS IN PREGNANCY: A LITERATURE REVIEW

Abstract: This article examines the use of drugs in pregnancy and its possible harmful effects. The use of drugs in pregnancy has drawn attention of specialists and the Ministry of Health, for studies involving this issue have failed to demonstrate that the placenta does not act as a protective barrier and thus the fetus can absorb substances ingested by the mother. In the case of drugs, which can cause irreversible consequences to the fetus is necessary to deepen the discussions so that you can avoid using them when there is need. More studies on the possible harm that drug use during pregnancy can cause are required. Since much of the information that you have on the subject, was obtained from studies with animals and can not be accepted with one hundred percent reliability when it comes to humans, since drugs can behave so different from one organism to another.

Palavras-Chave: Pregnancy. Medicines. Toxicological and morphological effects.

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina da Faculdade União de Goyazes.

² Orientador: Prof.Ms. Neusa Mariana Costa Dias, Faculdade União de Goyazes.

INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos em gestantes deve ser observado e feito com cautela, pois traz muitos riscos não só para a mãe, mas para o bebê também, principalmente nos três primeiros meses da gestação, ou seja, o período de formação do bebê. (FONSECA, 2002)

Sempre deve ser discriminado o uso de fármacos durante a gestação, pois não há nenhum medicamento seguro para a gestante, e é muito importante consultar um médico para saber se pode ou deve fazer uso de medicações, sendo a melhor opção evitar. O que se pretende mostrar é a importância de gestantes não fazerem uso medicamentos por conta própria ou sem orientações, sendo assim, levar ao conhecimento de todas sobre os riscos e consequência que isso pode causar tanto nela quanto no bebê. (FREITAS, et al., 2012)

A partir de uma aula de farmacologia, chegamos à conclusão que o uso de medicamentos na gravidez, ao qual as pessoas não dão muita importância e costumam fazer o uso indiscriminado como: vitaminas, remédios para enjoos, analgésicos e anti-inflamatórios não imaginam que estes são teratogênicos modificando fisiologicamente ou morfológicamente o feto.

A Talidomina foi sintetizada na Alemanha Ocidental em 1953, tendo sido usada para o tratamento de alergias, posteriormente, lançado no mercado em 1956 como antigripal e em outubro de 1957 como sedativo. Utilizada por milhões de pessoas em 46 países convertendo-se num dos fármacos mais populares da década de 50. No início dos anos 60, os pesquisadores provaram que este medicamento seria responsável direto pelo nascimento de bebês com malformações congênitas.

Segundo Mathias e Nobile (1981) à época em que a Talidomida foi prescrita, acreditava-se que a placenta funcionava como uma barreira, protegendo o feto de qualquer agressão farmacológica. Contudo, a tragédia causada pelo seu uso por gestantes, abalou essa crença, provocando uma maior cautela na prescrição e na utilização de medicamentos na gestação. Estima-se que, cerca de 10 mil bebês, a maioria deles, alemães, apresentou malformações ou virtualmente inexistência de braços e pernas, em consequência da ingestão da Talidomida, por suas mães, nos três primeiros meses de gestação. Isso porque o fármaco interrompia o crescimento

das extremidades nos embriões humanos e aumentava a ocorrência de natimortos. (OSORIO DE CASTRO, 2004)

No Brasil os problemas causados pelo uso deste medicamento, fez com que, a partir de 1962 o Governo Federal, por meio do Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia (SNFMF), cassasse a licença dos produtos contendo Talidomida. (OSÓRIO DE CASTRO, et al., 2004)

É importante testar a teratogenicidade de drogas, alertando médicos e mulheres grávidas para o possível risco para embriões e fetos. O uso de remédios, prescritos ou não por um médico, durante a gravidez é surpreendentemente alto. É importante que mulheres se previnam e estejam atentas quanto ao risco de teratogênese. Existem quatro tipos clinicamente significativos de anomalias: malformação, perturbação, deformação e displasia. As grandes anomalias são mais comuns em embriões iniciais do que nos bebês recém-nascidos. Geralmente os embriões gravemente malformados são abortados espontaneamente durante as seis a oito primeiras semanas. (MOORE; PERSAUD, 2004).

Com amplo embasamento teórico, poderemos por meio desta pesquisa, levar a população um pouco mais de informação e conhecimento no que se refere ao uso de medicamentos durante a gravidez e seus efeitos ao longo da gestação, além de servir como alerta para os perigos do uso de medicamentos sem prescrição médica.

Sendo assim o objetivo desse estudo é tratar os efeitos toxicológicos de fármacos 'comuns' utilizados por gestantes ao longo da gestação. Com o intuito de mostrar a população os riscos que o uso de medicamentos durante a gravidez pode causar para a gestante e para o feto, pois alguns remédios são extremamente tóxicos e alguns também são teratogênicos, ou seja, podem causar algum tipo de deformação no feto. A pesquisa é de extrema relevância social, pois se trata de um tema bastante discutido e que acomete grande parte da população mundial. (FONSECA; FONSECA, 2002 ; FREITAS, et al., 2012)

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo bibliográfico, o qual refere-se ao levantamento, seleção e documentação de toda bibliografia já publicada sobre o assunto que está sendo pesquisado em livros, enciclopédias, revistas, jornais, folhetos, boletins, monografias, teses, dissertações e material cartográfico com o intuito de colocar o pesquisador em contato direto com todo material já escrito sobre o mesmo (LAKATOS; MARCONI, 2001).

Após a definição do tema foi realizada uma busca em bases de dados virtuais em saúde, especificamente na Biblioteca Virtual de Saúde - Bireme. Para tanto, foram utilizados os descritores: Gestação. Medicamentos. Efeitos toxicológicos e morfológicos. O passo seguinte foi uma leitura exploratória das publicações apresentadas no Sistema Latino-Americano e do Caribe de informação em Ciências da Saúde - LILACS, *Scientific Electronic Library online* – Scielo, entre outros, caracterizando assim o estudo retrospectivo, em Português.

Realizada a leitura exploratória e seleção do material, fez-se a leitura analítica do material selecionado, que possibilitou a organização das ideias por ordem de importância e a sintetização destas que visaram a fixação das ideias essenciais para a solução do problema da pesquisa.

A partir das anotações da tomada de apontamentos, foram confeccionados fichamentos e resumos no Microsoft Word, que objetivaram a identificação das obras consultadas, o registro do conteúdo das obras, dos comentários acerca das obras e ordenação dos registros. Em seguida partiu-se para a construção do referencial teórico da pesquisa.

REVISÃO DA LITERATURA

Fármacos

Os medicamentos surgiram por volta do século XVI na Suíça, quando o filho de um velho alquimista, Theophrastus Bombastus Von Hohenheim, tomou gosto pela medicina e logo passou a receitar remédios e ervas para tratar peregrinos doentes. Hoje todas as pessoas têm acesso a medicamentos para o tratamento desde uma simples dor de cabeça, até o tratamento de doenças crônicas. (CARMO, 2004)

A farmacologia, que é a área que estuda a história, uso dos fármacos, as propriedades físicas e químicas dos mesmos, dentre outras coisas, é uma ciência muito antiga. Durante toda a história da humanidade as plantas foram utilizadas para a produção de remédios para os mais diversos males. Um bom exemplo disso são os índios que até hoje utilizam as plantas para produzirem medicamentos para o seu povo. Porém, a farmacologia surgiu como ciência apenas por volta do século XIX quando métodos científicos começaram a ser empregados nos estudos dos efeitos de substâncias químicas sobre os sistemas biológicos, principalmente, no ser humano. (BALDON, 2006; CARMO, 2004; FELICETTI, 2011)

Atualmente a farmacologia é um campo bastante dinâmico, principalmente devido ao avanço em estudos como genética e biotecnologia. Suas divisões englobam: A farmacodinâmica, que estuda os mecanismos de ação dos medicamentos; farmacocinética, que estuda o destino dos fármacos nos organismos; farmacologia pré-clínica, a fase de estudos *in vitro* ou *in vivo* com cobaias; farmacologia clínica, fase de testes com humanos sadios e doentes para verificar os efeitos do medicamento; farmacognosia, estudo das substâncias ativas de animais, minerais e vegetais; farmacoterapia, terapia com o uso de fármacos/medicamentos; fitoterapia uso de medicamentos derivados de vegetais; farmacotécnica, técnicas de preparo e conservação de medicamentos; farmacoepidemiologia, estudo dos efeitos dos medicamentos numa população; farmacovigilância, detecção de efeitos adversos dos medicamentos, controle da comercialização, qualidade, eficácia, industrialização de medicamentos e outros fatores relacionados. (FARIA, 2011)

Com o avanço da farmacologia são lançados, pelas indústrias farmacêuticas, milhares de medicamentos no mercado todos os dias. As farmácias estão repletas

de medicamentos que podem ser adquiridos sem nenhum tipo de receita médica. As pessoas estão fazendo uso de muitos medicamentos, devido a pequenos estresses do dia-a-dia que vão acumulando. Remédio para dor de cabeça, remédio para dormir, remédio para ficar acordado, para dor no corpo, vitamina para unha, vitamina para o cabelo, para dar fome, para tirar a fome, enfim... remédio para tudo. (FARIA, 2011)

E o problema se torna ainda maior quando se trata de gestantes, pois são envolvidos dois organismos, sendo que um está em fase de desenvolvimento. (BALDON et al.,2006)

De modo geral, sabe-se que, os fármacos devem ser evitados na gravidez, principalmente entre a 3ª e a 8ª semana de gestação, especialmente os que podem atravessar a placenta, sob o risco de produzir malformações graves ou outros problemas de crescimento e desenvolvimentos fetais como:

- Medicamentos quimioterápicos (para o câncer);
- talidomida;
- isotretinoína e etretinato (contra a acne);
- hormônios: androgênios e tireoidianos;
- medicamentos antitiroideanos;
- psicotrópicos;
- anticonvulsivantes (alguns);
- vacinas com vírus vivos (por exemplo, para rubéola);
- antidiabéticos orais;
- alguns analgésicos;
- alguns antibióticos (tetraciclina, estreptomicina, gentamicina, cloranfenicol, sulfas);
- antiinflamatórios;
- anticoagulantes orais. A heparina, por sua vez, não atravessa a placenta e é o anticoagulante de escolha durante a gravidez. (FARIA,2011; OSTENSEN ,2006; KULKARNI ,et al.,2013)

O uso de medicamentos na gestação requer cuidados tendo em vista que muitos dos medicamentos anteriormente mencionados podem ser comercializados sem receita médica e podem trazer consequências ao feto, isso porque a gestação possui peculiaridades biológicas que torna a mulher e seu conceito particularmente expostos a riscos. (GEIB, et al., 2007)

Gestação e uso de medicamentos

Como toda a população, a gestante está sujeita a intercorrências de saúde que impõem o uso de medicamentos. (GOMES, et al., 1999) O uso de medicamentos na gravidez é um fato real e de grande relevância na área da saúde. (RODRIGUES; TERRENGUI, 2006).

O uso de medicamentos pode proceder por três tipos: prescrição médica, automedicação e autoprescrição. A prescrição médica ou receita médica pode ser definida pela prescrição de um determinado medicamento ou terapêutica de uso humano pelos profissionais devidamente habilitados. A automedicação pode ser entendida como o consumo de medicamentos sem prescrição médica, prática difundida em vários países, inclusive no Brasil constituindo um dos principais problemas na gestação. (RODRIGUES; TERRENGUI, 2006)

Diversos são os fatores que levam uma pessoa a auto medicar-se e/ou auto prescrever-se, dentre eles, pode-se citar desde a orientação de pessoas não qualificadas como amigos, parentes, entre outros. Tais como a influência da mídia, os problemas econômicos, a tendência cultural, as prescrições anteriores, as recomendações dos funcionários de farmácias (balconistas, atendentes, farmacêuticos, etc.). (ALMEIDA; SANCHES; ROCHA, 2003)

As informações sobre os efeitos dos medicamentos na gravidez humana geralmente passam a ser disponíveis após a comercialização dos produtos, quando a gestante ingere o medicamento e o mesmo prejudica o feto. Em toda a literatura que trata deste tema existem relatos individuais de anomalias congênitas, de casos clínicos, estudos epidemiológicos e sistemas de notificação de eventos adversos. (FREITAS, et al., 2012)

Desde o desastre da talidomida dos anos 1960, tem ocorrido uma maior consciência geral dos efeitos colaterais potenciais de exposição à droga durante a gravidez. O efeito resultante é que os médicos agora estão muito cautelosos sobre a prescrição de medicamentos durante a gravidez. (Bérard;Sheehy, 2014)

Os efeitos sobre o feto dependem do fármaco ou substância, da paciente, da época de exposição durante a gestação, da frequência e da dose total, resultando em teratogênia ou com consequências farmacológicas e toxicológicas diversas. (OSORIO-DE-CASTRO, et al., 2004)

Os fármacos apresentam efeitos mais intensos quando administrados durante o primeiro trimestre da gravidez. Este período é dito ser de diferenciação embriológica dos sistemas e a introdução de substâncias químicas, como os medicamentos, pode interferir com esse processo, resultando em malformações fetais. Diz-se que um agente é teratogênico quando o mesmo produz uma alteração, maior ou menor, em relação à morfologia e fisiologia normais no feto, quando de sua administração durante o desenvolvimento embriológico ou fetal, considerando principalmente o primeiro trimestre da gestação. (MONTEIRO, 2008)

A idade gestacional interfere diretamente sobre a necessidade de substituição de um fármaco por outro similar, para evitar riscos colaterais indesejáveis à gestante e efeitos adversos ao feto ou recém-nascido. (GEIB, et al., 2007)

Recomendações sobre a prescrição de medicamentos durante a gravidez diferem, às vezes consideravelmente, em artigos e livros didáticos. E até mesmo as recomendações dadas pelo produtor de uma determinada droga pode variar em diferentes países. Esta situação é insatisfatória tanto para o paciente quanto para o médico assistente. (OSTENSEN et al, 2006)

Existe um crescente aumento de evidências que os medicamentos podem causar danos ao Sistema Nervoso Central (SNC) do feto, mesmo na ausência de efeitos estruturais e fisiológicos. Isso se deve ao fato de que o SNC fetal ainda encontra-se em desenvolvimento na época do nascimento, e segundo alguns autores isso persistiria até, pelo menos 18 meses após o nascimento. Assim sendo, os medicamentos podem interferir com o amadurecimento normal do SNC e produzir anormalidades nas habilidades mentais da criança. (MONTEIRO, 2008).

Os estudos sobre o uso de medicamentos na gestação realizados em vários países mostram variações expressivas principalmente quanto a algumas intervenções consideradas de rotina durante a gestação, como o uso de sais de ferro. (SOTERO et al., 2001).

Evidências quanto a eficácia do uso de sais de ferro na melhora dos índices hematológicos em gestantes são concretas, contudo, as informações sobre os benefícios clínicos para a mãe e/ou recém nascido advindos do uso de ferro durante a gestação, são controversos. Portanto a prescrição rotineira de sais de ferro para gestantes, como medida preventiva tem sido questionada, devido à falta de evidências sobre a efetividade dessa prática. O uso indiscriminado de sulfato ferroso para combater a anemia deve ser repensado, pois para solucionar este problema

deve-se combater a causa, que muitas vezes se encontra na má alimentação. (FONTOURA, 2009)

Segundo Fontoura, ensaios clínicos que avaliaram o efeito da suplementação de ferro, na incidência de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, não encontraram efeitos benéficos durante a administração de ferro, seja para tratamento ou profilaxia durante a gestação. (FONTOURA, 2009)

O uso de drogas em mulheres que estão em idade reprodutiva é de particular preocupação por causa de possíveis efeitos teratogênicos. Os AINEs (antiinflamatórios não esteróides), são comumente utilizados entre as mulheres em idade reprodutiva para desconfortos como a dismenorreia (cólica menstrual), dor muscular e cefaléia. Um estudo realizado na Dinamarca revelou que 7,5% de todas as mulheres grávidas fizeram uso de AINEs dentro de 12 semanas antes da concepção e muitas fizeram uso dos mesmos sem saber que estavam gestantes. (S.S.N.; J.H.K. ; T.K. ,2002)

Alguns efeitos teratogênicos da geração mais velha de AINEs foram demonstrados em experiências com animais, porem evidências conclusivas de teratogenicidade em embriões humanos ainda não existem. Há ainda menos informações sobre as novas gerações de AINES, em que o diclofenaco é um dos mais comuns. (S.S.N.,2000)

O diclofenaco é amplamente prescrito para mulheres em idade fértil para o tratamento de problemas ginecológicos comuns, tais como menorragia e dismenorreia. Estudos anteriores confirmaram a toxicidade de diclofenaco em embriões de rato. Mais uma vez, os dados humanos são escassos. (S.S.N. ,2000)

Para Gomes et al (1999) é difícil afirmar que um medicamento cause um determinado efeito deletério ao feto, em virtude das impossibilidades éticas envolvidas na pesquisa em humanos. Mas é certo afirmar que o período de gestação compreende situação única, na qual a exposição à determinada droga envolve dois organismos. A resposta do feto diante da medicação é diferente da observada na mãe, o que pode resultar em toxicidade fetal, com lesões de variados tipos, algumas irreversíveis.

O uso de medicamento no período gestacional e seus efeitos ganhou vulto com a Talidomida considerada uma tragédia. De acordo com Osório de Castro et al. (2004) no anos 60 a tragédia da talidomida marcou uma época. Este medicamento

era um sedativo popular na Europa e Japão e prescrito para mulheres grávidas, como ante emético no alívio de enjoos matinais.

Outro medicamento que destaca-se pelos efeitos adversos é o misoprostol, indicado para úlcera gástrica e comercializado como Cytotec, que age aumentando o tônus uterino e induzindo ao aborto. Sua fabricação e comercialização foi proibida no final de 2005 e tal fato trouxe nos dias atuais grande repercussão. (PARDINI,2002)

O aparecimento de efeitos adversos envolvendo medicamentos considerados seguros (como o ácido acetil salicílico e o cloranfenicol) também contribuiu para que o medicamento, de agente terapêutico por excelência, passasse a ser visto como elemento problemático que solicitava estudo. (CARMO, 2004)

Acerca dos efeitos de fármacos em gestantes e seu conceito, um estudo realizado por (MONTEIRO et al.,2008) revela que devido à histórica escassez de pesquisas bem controladas de medicamentos na gravidez humana, várias iniciativas surgiram nos anos 90. Atualmente muitos desses projetos começam a mostrar resultados partir de um simples *follow-up* de exposições a um dado medicamento, ou grupos de estudos de classes terapêuticas as quais vêm sendo estudadas em sua totalidade, patrocinados por consórcios de empresas financiadoras.

Dentre os medicamentos mais utilizados por mulheres gestantes estão: antibióticos, anticoagulantes, inibidores da enzima conversora de angiotensina, insulina e drogas hipoglicemiantes, drogas tireoidianas, anticonvulsivantes, salicilatos, antieméticos, tranquilizantes, corticosteróides, andrógenos e progestágenos. (ALMEIDA,2003)

Os antibióticos mais utilizados por gestantes são as tetraciclina, estreptomicina, ribavirina e quinino. Contudo, existem dúvidas quanto ao possível efeito teratogênico dos antibióticos. Estudos demonstraram que a tetraciclina é capaz de cruzar a membrana placentária e se depositar nos ossos e dentes do embrião nos locais de calcificação ativa. Foi demonstrado que quantidades não maiores que 1 g por dia de tetraciclina podem produzir manchas amarelas nos dentes decíduos ou permanentes. (MOORE;PERSAUD,2004)

Moore e Persaud (2004) relatam que todos os anticoagulantes, com exceção da heparina, conseguem atravessar a membrana placentária e vir causar hemorragia ao embrião ou ao feto. A warfarina e outros provindos da cumarina são medicamentos antagonistas da vitamina K. A warfarina é indicada para o tratamento de doenças tromboembolíticas e em pacientes com válvulas cardíacas artificiais. Existem relatos de crianças que ao nascerem já manifestaram hipoplasia de cartilagem nasal, epífises pontilhadas dentre outras malformações no sistema nervoso central, em razão das mães terem utilizado este anticoagulante durante o período crítico do desenvolvimento do embrião.

Quanto ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, estudos demonstraram que a exposição do feto a este medicamento causa oligodrânio (insuficiência ou ausência de líquido amniótico), morte fetal, hipoplasia de longa duração dos ossos da calvária (abóbada craniana), IUGR (restrição do crescimento intrauterino) e disfunção renal. Tais consequências são decorrentes da alta incidência de complicações perinatais importantes. (MOORE, KEITH e PERSAUD, 2004).

A insulina não é considerada teratogênica para embriões humanos, com exceção de quando é indicado na terapia materna com coma insulínico. Drogas como a tolbutamida (hipoglicemiantes) têm sido apontadas, mas são pequenas as evidências de sua teratogenicidade. A incidência de anomalias congênitas em bebês de mães diabéticas está acrescida de duas a três vezes, sendo que cerca de 40%

de todas as mortes perinatais dos recém-nascidos diabéticos são decorrentes de anomalias congênitas. (MOORE; PERSAUD, 2004).

As drogas tireoideanas extinguem a secreção desta glândula apontadas como substâncias antitireoideanas. Caso a mulher grávida esteja com alguma disfunção da tireóide, estará predisposta a apresentar desregulação metabólica, já que a esta glândula regula o metabolismo basal. Entre as drogas mais utilizadas para este fim estão o tiocianato, propiltiouracil e iodetos inorgânicos que impedem a formação de iodetos e tirosina. (FREITAS, et al., 2012)

Dentre os anticonvulsivantes estão a Trimetadiona e Parametadiona que podem provocar retardo mental, retardo de crescimento intrauterino, malformações cardiovasculares, urinárias e de membros, alterações na face, fenda palatina, entre outras, dismorfia facial, anomalias menores nas extremidades (hipoplasia de falange distal e unhas), retardo de crescimento intrauterino, retardo neuropsicomotor, anomalias cardíacas, fendas labiopalatinas. Elenelas destaca-se o ácido valpróico que pode resultar em espinha bífida, anomalias craniofaciais, defeitos pré-axiais sendo o período crítico de exposição. (MOORE; PERSAUD, 2004)

Dentre os salicilatos alguns apresentam atividades analgésica, antipirética e anti-inflamatória porque inibem a síntese de prostaglandinas os quais existem evidências que indicam que em grandes quantidades, o ácido acetilsalicílico é potencialmente nocivo e dentre os salicilatos estão o AAS e a Aspirina. (FREITAS, et al., 2012)

Dentre os tranquilizantes os principais são os benzodiazepínicos, apesar de alguns estudos terem indicado que o carbonato de lítio pode apresentar anomalias congênitas, como a espinha bífida, meningocoele, hidrocefalia, hipotireoidismo com bócio, cardiomegalia. (MOORE, KEITH e PERSAUD, 2004).

Efeitos colaterais de corticosteróides em mulheres grávidas incluem todos os que estão presentes em mulheres que não estão grávidas e que fazem uso de corticosteróides. Os efeitos secundários, tais como aumento da pressão arterial, osteopenia, osteonecrose e susceptibilidade à infecção são de especial relevância na gravidez. Gravidez induz a resistência à insulina em fases posteriores, e a intolerância à glicose resultante é reforçada por glucocorticóides exógenos com um risco aumentado de diabetes gestacional. Complicações específicas da gravidez são a ruptura prematura das membranas, freqüentemente relatados em pacientes tratados com corticosteróides, com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e em um

estudo controlado comparando o tratamento com corticosteróides com o tratamento com a heparina em pacientes antifosfolípide-anticorpo-positivas grávidas). (OSTENSEN, et al., 2006)

O uso de antineoplásicos na gestação como a Ciclofosfamida age interferindo o funcionamento normal do DNA por alquilação, provocando ainda a ligação cruzada dos seus filamentos. Este fármaco é utilizado no tratamento da leucemia crônica e granulocítica crônica, dentre outras desordens carcinogênicas. (SOTERO, et al., 2001)

Depois de absorvidas, as drogas podem ter seu metabolismo hepático alterado, decorrente dos elevados níveis hormonais. A água corpórea total está aumentada entre 5 e 8% na grávida, além de estar presente no feto, placenta e líquido amniótico, aumentando o volume de distribuição e diminuindo a concentração da droga. Muitas drogas apresentam efeitos de alto risco para o embrião em desenvolvimento. As situações patológicas maternas, como diabetes, epilepsia, hipertensão e doenças da tireóide que, se não tratadas, podem levar ao comprometimento da gestação, com maiores riscos fetais e maternos. (CAVALLI, 2006)

Até o momento, a maior parte dos estudos que envolvem os riscos e benefícios do uso de medicamentos durante a gravidez incluem amostras de pequenas dimensões, a falta de poder estatístico, ou têm projetos com conceitos subótimos de estudo para investigar os resultados raros, como malformações congênitas, baixo peso ao nascer (BPN) ou prematuridade. Além disso, existem alguns dados acerca do desenvolvimento neurocomportamental em longo prazo de crianças expostas aos medicamentos prescritos *in útero*. A fim de aprimorar essas limitações, nos últimos anos, grandes bancos de dados ou registros administrativos nacionais têm sido cada vez mais utilizados no campo da farmacoepidemiologia perinatal. (S.S.N., 2002)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A classificação de medicamentos conforme o risco associada ao seu uso durante a gravidez, adotada pelo Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos, enquadra os medicamentos em cinco categorias.

Tabela 1.

Categorias farmacológicas na gravidez segundo o FDA	
A	Não há evidência de risco em mulheres. Estudos bem controlados não revelam problemas no primeiro trimestre de gravidez e não há evidências de problemas nos segundo e terceiro trimestres.
B	Estudos em animais não demonstraram risco para o feto e não há estudos controlados em grávidas, ou estudos em animais demonstraram um efeito adverso, mas estudos controlados em grávidas não demonstraram esse risco.
C	Estudos em animais revelam efeitos adversos no feto (efeitos teratogênico, embriocidas, ou outros) e não existem estudos controlados em mulheres. Essas drogas só devem ser administradas se o benefício potencial justifica o risco potencial para o feto.
D	Há evidências de risco em fetos humanos. Só usar se o benefício justificar o risco potencial. Em situação de risco de vida ou em caso de doenças graves para as quais não se possam utilizar drogas mais seguras, ou se estas drogas não forem eficazes.
X	Estudos revelaram anormalidades no feto ou evidências de risco para o feto. Os riscos durante a gravidez são superiores aos potenciais benefícios. Não usar em hipótese alguma durante a gravidez.

FONTE:MEROLA,2008

Tabela 2. Classes de medicamentos utilizadas por gestantes e suas possíveis alterações morfológicas.

<u>Classe Terapêutica</u>		<u>Medicamentos</u>	<u>Alterações Morfológicas</u>
Analgésicos		Dipirona Paracetamol Ácido acetilsalicílico	Hemorragia intracraniana (HIC) em prematuros, diminuição da capacidade de ligação da albumina, pequena hemorragia no RN.
Antiespasmódicos		Butilescopolamina Metoclopramina	Taquicardia, diminuição e desaceleração cardíaca e letargia
Antiinfeciosos e anti-sépticos ginecológicos		Nistatina Metronidazol Miconazol	Hidrocele e luxação congênita (quando utilizado no início da gestação)

		Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	Aumento das complicações perinatais, risco mínimo de teratogenicidade
Anticonvulsivantes novos		Gabapentina Lamotrigina	risco desconhecido

Fontes: SOARES,2003 e RODRIGUES,2006

A prevalência do uso de medicamentos durante a gravidez se intensificou nas últimas duas décadas e estudos apontam que em vários países, mais de 80% das mulheres utilizam algum tipo de medicamento durante a gestação. (GEIB, 2007). Contudo, os profissionais têm buscado prescrever uma medicação cujos efeitos não sejam tão nocivos ao feto.(BÉRARD ;SHEEHY,2014).

Ensaio clínico em mulheres grávidas não são realizados com novos medicamentos. Portanto, a única informação sobre a segurança dos medicamentos durante a gravidez e lactação é derivada de estudos experimentais em animais e pré-clínicos. A experiência humana se acumula na maioria dos casos de exposição à droga inadvertida durante a gravidez e lactação. Porque somente medicamentos considerados seguros podem ser estudados em gestantes, logo o número de estudos controlados que se tem sobre o assunto são pequenos. (OSTENSEN et al, 2006)

O uso de medicamentos por mulheres gestantes tem se constituído um dos pontos de atenção quanto aos efeitos causados sobre o feto como: retardo de crescimento intrauterino, malformações cardiovasculares, urinárias e de membros, alterações na face, fenda palatina, entre outras, dismorfia facial, anomalias menores nas extremidades (hipoplasia de falange distal e unhas), retardo de crescimento intra-uterino, retardo neuropsicomotor, anomalias cardíacas, fendas labiopalatinas. (OSTENSEN et al, 2006)

Até a ocorrência da tragédia da Talidomida, a qual causou sérios problemas em crianças cujas mães ingeriram este medicamento, acreditava-se que a placenta funcionava como uma película que protegia a criança. Este evento tornou-se ponto de discussão em todo o mundo acerca dos prejuízos que os medicamentos podem causar na mãe e em seu conceito, o qual demonstrou que a placenta não protege o feto dos efeitos de fármacos sobre o organismo. (Bérard ;Sheehy 2014)

Segundo Refuerzo et al.(2005), citado por Fontoura (2009, p.58), ao aplicar um questionário contendo mais de 120 medicamentos, 96,9% das gestantes canadenses que participaram da pesquisa, relataram o uso de ao menos um dos medicamentos citados no questionário durante a gestação, porém essa porcentagem diminuiu para 76,5% quando excluí-se vitaminas e suplementos à base de ferro.

Um estudo feito por Rohra et al.(2008), citado por Fontoura(2009, em hospitais paquistaneses encontrou que 100,0% das gestantes saíam da consulta pré-natal com pelo menos uma prescrição de medicamento.

Teoricamente, os AINEs podem causar efeitos fetais adversos, o que pode resultar em malformação fetal. De fato, a aspirina e indometacina foram conhecidos por terem efeitos adversos sobre feto humano e recém-nascidos se dado curto prazo e efeitos teratogênicos das gerações mais velhas de AINEs foram demonstradas em experiências com animais. (S.S.N.,2002) No entanto, informações semelhantes relativas a novas gerações de AINEs são escassas. Segundo Nielsen et al. (2001), citado por S.S.N.(2002), há uma associação entre o uso de AINEs, antes ou durante o início da gravidez com uma taxa de aborto mais alta. (S.S.N.; J.H.K. ; T.K. ,2002)

Os anticoagulantes por exemplo, são capazes de atravessar a placenta e são teratogênicos, de modo particular entre a 6ª e a 9ª semana de gestação, podendo provocar de 1 a 3% de malformações congênitas caracterizadas pela síndrome warfarínico-fetal, além de favorecer o abortamento espontâneo em cerca de 10 a 33% conforme exposto por Moore e Persaud (2004) num estudo específico sobre os efeitos de medicamentos em mulheres gestantes.

Segundo um estudo feito por Fontoura *et al.* (2009), os analgésicos foram uma das classes medicamentosas mais utilizadas entre as gestantes participantes de sua pesquisa, e 57,8% fizeram ou fazem uso de paracetamol. De acordo com Rebordosa *et al.* (2009) e Rebordosa *et al.* (2008), a utilização de paracetamol durante a gravidez não está associada com o aumento do risco de aborto, morte fetal, baixo peso ao nascer ou aumento da prevalência de anomalias congênitas. Entretanto estudos demonstram que existe uma associação entre o uso do paracetamol durante a gestação e a prevalência de asma na infância, portanto a prescrição e o uso desse medicamento durante a gravidez deve ser controlada. (FONTOURA, 2009)

As vitaminas são classificadas de acordo com a FDA, como sendo de risco A, desde que não sejam utilizadas em excesso, caso isso ocorra elas passam a ser classificadas como risco C, com exceção da vitamina A que em excesso é classificada como risco X. Além disso, vale ressaltar que altas dosagens de vitamina A podem ser teratogênicas, principalmente quando administradas no início da gestação. Além disso alguns complexos vitamínicos contêm em sua formulação a associação de vitamina A e D, sendo essa associação classificada como categoria de risco B. Sendo assim a necessidade de utilização de complexos vitamínicos durante a gestação deve ser revista, levando em conta a real necessidade da prescrição. (FONTOURA,2009)

Os transtornos psiquiátricos graves causam uma série de riscos para a mulher gestante e para o feto, sendo estes proporcionais a fatores como intensidade dos sintomas e do descontrole comportamental associado ao transtorno mental. Desta forma, são relativamente previsíveis os riscos de uma gestante com transtorno psiquiátrico grave sem tratamento, logo que a gravidez não protege as pacientes contra a ocorrência, a recorrência ou a exacerbação de transtornos psiquiátricos.(SOARES,2003)

Os riscos de uso de medicação psiquiátrica durante a gravidez incluem:

1. Teratogenicidade morfológica, que compreende os abortos, as malformações congênitas, os retardos no crescimento, os efeitos carcinogênicos e as mutações, cujo risco é baixo para a maioria das medicações psicotrópicas;
2. Toxicidade neonatal, devido ao contato direto do feto, através da circulação, com o uso gastrointestinal, circulatório ou respiratório da mãe, com toxicidade direta, abrangendo efeitos reversíveis e dose-dependente do psicofármaco sobre o sistema nervoso imaturo;
3. Seqüelas neurológicas, comportamentais, psicológicas e cognitivas à longo termo. (SOARES,2003)

Sabe-se que qualquer fármaco que age sobre o sistema nervoso central materno age também sobre o sistema nervoso central do embrião ou feto, sendo, até hoje, considerado teratogêno neurocomportamental. Acredita-se que o período de organogênese (o qual vai até o final da sétima semana de idade gestacional) seja o de maior sensibilidade aos medicamentos, com consequência no desenvolvimento neurológico e neurocomportamental. (SOARES,2003)

Estudos de transferência placentária de drogas são importantes porque a capacidade de um fármaco para atravessar a placenta determina os seus potenciais efeitos fetais. (S.S.N.;J.H.K. ;T.K. ,2002). Somente estudos limitados têm sido relatados na literatura médica inglesa, relativas aos estudos *in vivo* sobre a transferência transplacentária de drogas em humanos durante o primeiro trimestre de gestação. (S.S.N.;J.H.K. ;T.K. ,2002).

A maioria das drogas atravessa a placenta por difusão simples. Contudo, deve se ter em conta que uma droga que não atravessa a placenta, pode atuar de forma indireta, modificando a pressão arterial, o equilíbrio eletrolítico, a contratilidade uterina, etc. Malformações físicas grosseiras são fáceis de ser detectadas e documentadas e a possibilidade de que drogas administradas durante a gravidez possam afetar o funcionamento cerebral e a conduta anos depois existe, embora não hajam evidências claras de que isto possa acontecer.(SOARES,2003)

Além dos fármacos acima mencionados, é sabido de todos que algumas mulheres gestantes, por falta de conhecimento dos efeitos colaterais advindos dos medicamentos sobre o bebê, acabam ingerindo estas drogas sem a devida orientação. Este uso indevido pode ocasionar diversos problemas como os já descritos na literatura ou de outros não conhecidos. Em razão disso, o correto é a não utilização de qualquer medicamento sem a orientação de um profissional. (OSORIO DE CASTRO et al,2004).

Estudos sobre a teratogenicidade em animais não permitem uma comparação concreta com o ser humano. É estabelecido que este tipo de estudo pode apenas sugerir um potencial perigo para o feto, já que as propriedades teratogênicas das drogas variam de animal para animal na forma, no grau e em termos do limiar da dose necessária para afetar a organogênese. (SOARES,2003)

Há uma consciência cada vez maior entre as pacientes que os medicamentos podem ser prejudiciais durante a gestação. Porém mais uma vez, as informações disponíveis referem-se principalmente a estudos experimentais em animais e pré-clínicos (OSTENSEN et al, 2006)

Desse modo, ressalta-se a importância de uma maior conscientização no qual se possa mostrar as consequências do uso de medicamentos nesse período. E como é impossível evitar seu uso por todas as mulheres, o desejável é que todos estes medicamentos sejam orientados por um profissional que saberá prescrever aquele que menor impacto trará ao feto. (MONTEIRO,2008)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao se propor o tema deste estudo, considerou-se a relevância do tema para as autoras e principalmente para a sociedade, já que é bastante comum a ocorrência de problemas de saúde ou de patologias graves ocasionadas pelo uso não orientado de medicamentos.

Existem vários estudos que demonstram os efeitos negativos dos medicamentos sobre o feto sendo que o mais grave são as anomalias que requerem tratamento continuado, isso, quando a criança consegue sobreviver.

Dentre os fármacos mais utilizados por mulheres gestantes estão; AINEs, antibióticos, anticoagulantes, inibidores da enzima conversora de angiotensina, insulina e drogas hipoglicemiantes, drogas tireoideanas, anticonvulsivantes, salicilatos, antieméticos, tranquilizantes, corticosteróides, andrógenos e progestágenos.

Já foram realizados estudos utilizando todos eles e é representativo o ponto de vista dos autores acerca de suas consequências como defeitos congênitos, surdez, cegueira, malformação da coluna vertebral, deficiência mental entre outros.

Não se sabe ao certo se as patologias ocasionadas por estes fármacos são apenas aquelas citadas em estudos, pois, cada gestante possui particularidades próprias de seu organismo. O que se pode afirmar, no entanto, é que desde o início do século XX chegou-se à conclusão de que a placenta não funciona como uma barreira entre os diversos organismos internos do corpo e o feto. Por isso, é de suma importância que a gestante tenha conhecimento das consequências trazidas pelos medicamentos ao seu bebê e que tendo consciência disso, procure gozar de uma gestação saudável sem o uso de medicamentos.

Logo, são necessários mais estudos sobre os possíveis malefícios que o uso de medicamentos, durante a gestação, pode causar. Uma vez que grande parte das informações, que se tem sobre o assunto, foi obtida a partir de estudos com animais e não podem ser aceitas com cem por cento de confiabilidade quando se trata de humanos, uma vez que os medicamentos podem se comportar de maneira diferente de um organismo para outro.

REFERÊNCIAS

- 1.BALDON,Josiane Poli et al.**Conhecimento e Atitudes de Farmacêuticos Comunitários na dispensação de remédios por Gestantes.**Pharmacy pract.(Granado Ed. Impr.).2006,vol.4,n.1,p.38-43.
- 2.BÉRARD A, SHEEHY. **The Quebec Pregnancy Cohort – Prevalence of Medication Use during Gestation and Pregnancy Outcomes.** PLoS ONE 9(4): e93870. Doi:10.1371/journal.pone.0093870. 2014.
- 3.CARMO,Thais Adriana et al. **Medicamentos e Gravidez.**[SL]:Saúde em Revista,2004.Disponível:<<http://www.unimep.br/phpg/editora/revistapdf/saude10art08.pdf>>. Acesso em:21 de abril de 2012,14:30.
- 4.CASTRO, Claudia Garcia Serpa; PAUMGARTTEN, Francisco José Roma; SILVER, Lynn Dee. **O uso de medicamentos na gravidez.** Ciênc. saúde coletiva [online]. 2004, vol.9, n.4, pp. 987-996. ISSN 1413-8123. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232004000400019>>. Acesso em: 16/05/2012.
- 5.CAVALLI, RICARDO DE CARVALHO. **Transferência placentária de drogas.** **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro,v.28,n.9,set. 2006.
- 6.DIAS, Claudia Regina Cilento. **Medicamentos genéricos no Brasil: 1999 a 2002.** Análise da legislação, aspectos conjunturais e políticos. 2003. Dissertação (Mestrado em Serviços de Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6135/tde-26112003-223713/>>. Acesso em: 15/04/2012
- 7.FARIA, Isy. **Consumo de cafeína x gravidez.** Disponível em:<http://www.nutrociencia.com.br/upload_files/arquivos/Artigo%20-%20ISY.pdf>. Acesso 10 maio.2014.
- 8.FONSECA, Márcia Regina Campos Costa da; FONSECA, Edson da; BERGSTEN-MENDES, Gun. **Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica.** Rev Saúde Pública 2002;36(2):205-12.
- 9.FREITAS, Tatiana Caroline Santiago Bossert; LAMOUNIER, Joel Alves; CHAVES, Roberto Gomes; SILVA, Sheyla Cristina da. **Uso de medicamentos durante a gestação e a lactação em mulheres militares na região metropolitana de Belo Horizonte e sua associação com o tempo de aleitamento materno.** Rev Med Minas Gerais 2012; 22(2): 158-165.
- 10.GEIB, Lorena Teresinha Consalter; VARGAS FILHO, Edson Fauth; GEIB, Débora; MESQUISTA, Débora Iasmin; NUNES, Magda Lahorgue. **Prevalência e determinantes maternos do consumo de medicamentos na gestação por classe de risco em mães de nascidos vivos.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(10):2351-2362, out, 2007.

- 11.GOMES Keila R O; MORON Antonio F; SILVA, Rebeca de Souza; SIQUEIRA, Arnaldo Augusto Franco de. **Prevalência do uso de medicamentos na gravidez e relações com as características maternas**. Rev. Saúde Pública, 33 (3): 246-54, 1999.
12. PARDINI, H. **Manual de Exames**. Minas Gerais, 2002. Disponível em <file:///C:/Users/User06/Downloads/2002.pdf> Acesso em 2 março.2014.
- 13.KULKARNI J, WORSLEY R, GILBERT H, GAVRILIDIS E, VAN RHEENEN TE, et al. (2013) **A Prospective Cohort Study of Antipsychotic Medications in Pregnancy: The First 147 Pregnancies and 100 One Year Old Babies**. PLoS ONE 9(5): e94788. doi:10.1371/journal.pone.0094788.
- 14.MOORE,KEITH.L,PERSAUD. **Embriologia clínica**. Tradutores Maria das Graças Fernandes Sales-Rio de Janeiro:Elsevier,2004-2ª reimpressão,7ª Ed.
- 15.OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa; PAUMGARTTEN, Francisco José Roma; SILVER, Lynn Dee. O uso de medicamentos na gravidez. **Ciência & Saúde Coletiva**, 9(4):987-996, 2004.
- 16.OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa et al. **Uso indicado e uso referido de medicamentos durante a gravidez**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 20 Sup 1:S73-S82, 2004.
- 17.RODRIGUES, Adriana Vieira Pereira; TERRENGUI, Lucilene Coelho Souza. Uso de medicamentos durante a gravidez. **Rev Enferm UNISA** 2006; 7: 9-14.
- 18.SOTERO S Menguea; SCHENKELB, Eloir P; DUNCANA, Bruce B Duncana; SCHMIDTA, Maria Inês. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. **Rev Saúde Pública** 2001;35(5):415-20.
- 19.MONTEIRO,Mirian et al. **Informações para o uso de medicamentos na gravidez e lactação** (2008) Disponível em < http://www.gpuim.ufc.br/manuais/Manual_Aleitamento.pdf> Acesso em 14 março.2014
- 20.ALMEIDA, Adilson Rogerio de;SANCHES, Marli Yukie Ariyoshi;ROCHA, Nilberto Moratti Avilla. **Automedicação E Autoprescrição: Um Estudo Piloto Sobre O Perfil E Os Possíveis Agentes Influenciadores Dos Consumidores De Medicamentos Alopáticos Da Região De São Bernardo Do Campo**.encipecom.metodista.br,2003,acesso em:18:45.23.05.2014.
- 21.OSTENSEN,Monika et al.**Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction**.Arthritis Research & Therapy 2006, 8:209 (doi:10.1186/ar1957).
- 22.FONTOURA, Adriane. **Utilização De Medicamentos Por Gestante Em Atendimento Pré-Natal Em Uma Maternidade Do Município De Ribeirão Preto-SP**.Faculdade de Ciências Farmacêutica De Ribeirão Preto/USP, 2009.

- 23.S.S.N. Siu et al. **A study on placental transfer of diclofenac in first trimester of human pregnancy.** Oxford Journals Medicine Human Reproduction Volume 15, Issue 11Pp. 2423-2425,2000.
- 24.S.S.N. Siu,J.H.K. Yeung,T.K. Lau. **An in-vivo study on placental transfer of naproxen in early human pregnancy.**Hum. Reprod. (2002) 17 (4):1056-1059.doi: 10.1093/humrep/17.4.1056.
- 25.SOARES, Paulo José. **Uso De Medicação Psiquiátrica Na Gravidez.** Agosto de 2003 - Vol.8 - Nº 8.
- 26.MEROLA,Yula de Lima, et al..**Uso De Medicamentos Na Gravidez: Uma Revisão Científica.** Ver. Soc. Bra. Clin. Med. 2008; 6(2): 59
- 27.Rodrigues AVP, Terrengui LCS. **Uso de medicamentos durante a gravidez.** Rev Enferm UNISA 2006; 7: 9-14.