

ASPECTOS TEÓRICOS DO USO DE MEDICAMENTOS DURANTE A GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO

PAULO L. DOERING E LUCIANA M. KERBER
College of Pharmacy, University of Florida

Os efeitos marcantes que os medicamentos e outros produtos químicos podem causar ao feto humano foram claramente evidenciados pelo desastre da Talidomida nos anos 50 e 60. Este medicamento sedativo/hipnótico foi administrado a mulheres grávidas durante o primeiro trimestre de gravidez para aliviar o stress associado ao período inicial de gestação. Como consequência, muitos recém nascidos apresentaram deformidades severas nos membros inferiores e superiores, assim como, outras deformidades.

O legado da Talidomida persiste até os dias de hoje. Muitos médicos instruem suas pacientes a não ingerirem medicamentos durante a gravidez. Existe, entretanto, algum risco de superestimar o efeito prejudicial dos medicamentos quando considerarmos que os mesmos representam, provavelmente, um papel relativamente menor na etiologia das malformações congênitas.

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DOS FÁRMACOS

Infelizmente, para a grande maioria dos fármacos, não existem dados científicos sobre o verdadeiro risco associado a seu uso durante a gravidez. Uma vez que por razões morais e legais não são permitidos estudos científicos dos efeitos dos fármacos, por métodos convencionais, prospectivos e duplo cegos, as informações disponíveis provêm de fontes menos confiáveis.

As mais comuns referências ao uso de medicamentos durante a gravidez, na literatura, provêm de relatos de casos onde um médico comunica suas observações sobre uma paciente ou pacientes que tenham feito uso de um fármaco em particular coincidente-

mente com a gravidez. Este tipo de informação deve ser, na realidade, considerado como um dado observacional e não como um risco definitivo associado ao uso de determinado medicamento. Frequentemente, é possível encontrar relatos com conclusões opostas, ou ainda, muitas das pacientes podem apresentar enfermidades (p.ex.: *diabetes mellitus*); que conhecidamente podem produzir efeitos adversos no feto e, assim, a malformação observada pode ser resultado, não da terapia medicamentosa, mas sim da doença. É importante salientar, ainda, que os dados obtidos de estudos com animais não podem ser extrapolados, completamente, para a gravidez humana.

Estas e outras considerações evidenciam a necessidade de uma cuidadosa interpretação dos estudos de teratogenicidade, para determinar os riscos em potencial para uma paciente específica.

Muitos profissionais apoiam-se em várias tabelas e quadros de referência, que listam medicamentos com conhecido ou suspeitado potencial teratogênico. Embora úteis, deve-se considerar as limitações deste tipo de fonte de informação. Estes dados provêm da interpretação e síntese dos autores sobre dados observados e relatados por outros e, portanto, existe sempre a possibilidade de uma avaliação incorreta ou inconsistente com as intenções do autor. Muitas vezes a informação original é transcrita como um risco absoluto, quando a intenção primordial era apenas o relato de uma observação. A ausência de informações publicadas sobre o uso de determinado medicamento durante a gravidez, não pode ser interpretado como evidência de sua segurança.

TRANSPORTE PLACENTÁRIO DE FÁRMACOS

A placenta é um órgão especializado que funciona como ponto de junção entre a mãe e o feto. Embora o sangue materno e fetal não se misturem fisicamente, a placenta é o local de transporte de nutrientes, oxigênio, hormônios essenciais e outros constituintes da mãe para o feto. Do mesmo modo, a placenta transporta dióxido de carbono e outros metabólitos do sangue fetal para a circulação materna, de onde são eliminados. Estruturalmente, a placenta é uma rede organizada de capilares com a extremidade fetal banhada pelo sangue materno. A nível celular, esta função transportadora é desenvolvida de maneira similar às outras membranas biológicas.

No passado, este órgão era designado como a *barreira placentária*. Mais modernamente, a ciência confirmou, entretanto, que a placenta é mais precisamente descrita como uma *peneira seletiva*. De fato, a maioria dos fármacos e outros produtos químicos atravessam prontamente a placenta atingindo a circulação fetal. Atualmente se considera que os fármacos *barrados* pela placenta são exceções e não a regra.

A maioria das substâncias atravessa a placenta por difusão passiva, onde aquela em maior concentração em um compartimento (p.ex.: sangue materno) difunde deste para outro compartimento, onde está em menor concentração (p.ex.: sangue fetal), quando separados por membranas biológicas. Com poucas exceções, todas as substâncias endógenas e exógenas atravessam a placenta, em alguma extensão, por este mecanismo. A extensão

e facilidade com que os medicamentos atravessam a placenta dependem de algumas características do composto em questão. Tamanho molecular, cargas elétricas, gradiente de concentração, lipossolubilidade, afinidade para ligações a proteínas plasmáticas e o estado de acidez/alcalose da mãe e do feto são fatores que podem influenciar a quantidade do fármaco que alcança a circulação fetal. Os medicamentos são, na sua maioria, moléculas de tamanho relativamente pequeno e, portanto, podem alcançar o sangue fetal através de *poros* na placenta. De maneira similar, outros atributos dos fármacos, em geral, mais favorecem do que excluem o transporte placentário dos mesmos.

A questão da passagem ou não de um produto através da placenta, normalmente, é associada à segurança de uso do medicamento durante a gravidez. A presunção de que aqueles medicamentos que atravessam a placenta são perigosos, enquanto que aqueles que não, são seguros, representa uma supersimplificação do problema, uma vez que a maioria dos fármacos pode atravessar a placenta, em alguma extensão. Mais importante a considerar são as conseqüências após o medicamento ter alcançado a circulação fetal.

Por outro lado, nem sempre é indesejado que um medicamento entre na circulação fetal. Um distúrbio como a taquicardia fetal idiopática, por exemplo, é um problema que pode ser tratado através da administração de digoxina à mãe, já que este fármaco atravessa prontamente a placenta e alcança a circulação fetal com concentrações plasmáticas semelhantes às concentrações maternas.

MECANISMO DOS EFEITOS FETAIS DOS FÁRMACOS

Malformações Congênitas

Os fármacos apresentam efeitos mais profundos quando administrados durante o primeiro trimestre de gravidez. Este é o período de diferenciação embriológica dos sistemas e a introdu-

ção de certos produtos químicos (medicamentos) pode interferir com o processo, resultando em malformações no feto. Um agente teratogênico pode ser definido como aquele que produz uma alteração (desvio), maior ou menor, em relação à morfologia e fisiologia normais no feto, quando administrados durante o desenvolvimento embriológico ou fetal, considerando principalmente o primeiro trimestre de gestação. Estas fases são caracterizadas por uma rápida divisão celular, um fato que torna estes períodos particularmente suscetíveis aos agentes teratogênicos.

A proporção da incidência total de defeitos de nascimento que pode ser associada ao uso de medicamentos não é conhecida com exatidão. A estimativa usual é que 1 a 3% dos recém-nascidos apresentam algum tipo de desvio dos padrões morfológicos normais. Baseado em experiências passadas, é estimado que medicamentos e produtos químicos ambientais sejam responsáveis por 2 a 3% dos efeitos congênitos. Em comparação, 20% se acredita serem causados por mutações genéticas, 5% por alterações cromossômicas, 2 a 3% por processos infecciosos e 1 a 2% por determinados fatores maternos como, por exemplo, diabetes e fenilcetonúria. Não é conhecido que papel, se é que há algum, ocupam as interações e combinações destes fatores na teratogenicidade dos medicamentos. Infelizmente, para 65 a 70% das anormalidades congênitas observadas no passado, os mecanismos não são conhecidos ou propostos.

Efeitos Farmacológicos

Fármacos administrados à gestante durante o parto estarão, provavelmente, presentes na circulação fetal no momento do nascimento. O feto responderá ao fármaco do mesmo modo que a mãe. Narcóticos como a morfina e seus derivados são conhecidos causadores de depressão respiratória em adultos. Não existem razões para esperar que estes efeitos sejam menos pronunciados nos recém-nascidos.

De fato, existem evidências que certos fármacos acumulam-se no sangue fetal, resultando em uma resposta exagerada ou prolongada.

Alterações na Fisiologia Materna

Alguns medicamentos podem produzir dano fetal devido a alterações em processos fisiológicos necessários à manutenção do bem estar fetal. Por exemplo, medicamentos que alteram o fluxo sanguíneo placentário podem causar danos fetais por diminuição do fornecimento de oxigênio e nutrientes. A administração de ocitocina (hormônio usado na indução do parto) em doses excessivas, ou se a paciente apresentar uma reatividade aumentada à ocitocina, pode causar uma resposta exacerbada da musculatura uterina, permanecendo o útero contraído. Este tipo de contração tetânica não permite o relaxamento periódico normal da musculatura entre as contrações. Uma vez que, no máximo de intensidade da contração o fluxo sanguíneo uterino é interrompido, os períodos de relaxamento são necessários para o reestabelecimento do fluxo de sangue através da placenta, permitindo, novamente, o fornecimento de oxigênio ao feto. A falta prolongada de oxigênio pode resultar em dano cerebral do feto.

Efeitos sobre o Desenvolvimento Fetal

Existe um crescente acúmulo de evidências que os medicamentos podem causar danos ao Sistema Nervoso Central (SNC) do feto, mesmo na ausência de efeitos estruturais ou fisiológicos. O SNC fetal ainda não está totalmente desenvolvido na época do nascimento. De fato, muitos autores estimam que o período de rápido desenvolvimento do SNC se prolonga até, pelo menos, 18 meses após o nascimento. Os medicamentos podem interferir com o amadurecimento normal do SNC e produzir anormalidades nas habilidades mentais da criança.

Efeitos sobre o Parto

A maioria dos medicamentos

usados durante o parto podem afetar a frequência e intensidade das contrações uterinas, se usados inapropriadamente. Doses excessivas de analgésicos narcóticos administrados antes do estabelecimento da fase de contrações uterinas efetivas, podem interromper o trabalho de parto. O agente analgésico ou sedativo ideal não deveria produzir alterações nos padrões normais de parto.

DIFERENÇAS NO METABOLISMO FETAL DE MEDICAMENTOS

Medicamentos e outros produtos químicos são identificados pelo organismo como corpos estranhos e, portanto, são manejados de modo a facilitar sua remoção ou inativação. Muitos medicamentos, por exemplo, são convertidos pelo fígado em produtos inativos ou menos tóxicos para posterior excreção. Outros fármacos são excretados inalterados pelos rins. A maioria dos fármacos sofre um ou outro processo.

A capacidade do organismo em processar e eliminar certos medicamentos depende do estado de desenvolvimento funcional do fígado e rins. Recém-nascidos, principalmente prematuros, não possuem capacidade de metabolização totalmente desenvolvida. Os sistemas metabolizadores hepáticos não alcançam seu potencial máximo até algum tempo após o nascimento. Este tempo depende das características específicas do medicamento e de seus padrões de metabolismo. A função renal, também, não se encontra totalmente desenvolvida no momento do nascimento. Assim, medicamentos metabolizados pelo fígado e alguns excretados pelos rins podem se acumular, se os processos de eliminação não estiverem funcionando em toda a sua capacidade.

O diazepam é metabolizado pelo fígado do recém-nascido mais lentamente que por um adulto, portanto, este fármaco persiste no plasma da criança por períodos de alguns dias após o nascimento, causando letargia prolongada. Os produtos de metabolização da meperidina, que são len-

tamente removidos da circulação do recém-nascido, representando fonte residual de toxicidade, constituem-se noutro exemplo de alterações no metabolismo fetal de medicamentos.

Classificação dos Medicamentos Conforme o Potencial de Risco de seu Uso Durante a Gravidez.

O *Food and Drug Administration* (FDA), órgão do governo dos Estados Unidos responsável pelo licenciamento e fiscalização dos medicamentos disponíveis no mercado americano, instituiu um sistema de classificação dos medicamentos conforme o risco associado ao seu uso durante a gravidez. Além desta classificação dos fármacos em categorias, o FDA exige a inclusão de todas as informações disponíveis sobre os efeitos teratogênicos, efeitos a longo e curto prazos para a mãe e a criança e sobre outros efeitos adversos não teratogênicos associados ao uso do medicamento durante a gravidez na bula correspondente. Este sistema envolve o estabelecimento de cinco categorias (A, B, C, D e X) para indicar o potencial do fármaco na indução de defeitos de nascimento. Cada medicamento é incluído numa categoria baseado nos dados publicados sobre seu uso durante a gravidez.

CATEGORIA A. Fármacos para os quais não foram constatados riscos para o feto em ensaios clínicos cientificamente desenhados e controlados.

CATEGORIA B. Inclui tanto os fármacos para os quais estudos com animais não demonstraram risco fetal, mas não existem estudos adequados em humanos, como fármacos cujos estudos com animais indicaram algum risco, que não foi, ainda, com-

provado nos estudos com humanos.

CATEGORIA C. Os fármacos são incluídos nesta categoria devido a: (1) estudos em animais revelaram efeitos adversos ao feto e não existem estudos adequados em humanos ou, então, (2) não existem estudos disponíveis em mulheres ou animais.

CATEGORIA D. Inclui fármacos para os quais a experiência de uso, durante a gravidez, mostrou associação com o aparecimento de defeitos de nascimento mas, que o benefício potencial destes fármacos pode ser aceitável apesar de seus riscos conhecidos.

CATEGORIA X. Fármacos associados com anormalidades fetais em estudos animais e humanos, cujos riscos potenciais superam os possíveis benefícios. Estes compostos são absolutamente contraindicados durante a gravidez.

Infelizmente, este sistema fornece informações limitadas para a maioria dos medicamentos, uma vez que existem muito poucos estudos que podem ser qualificados como ensaios clínicos cientificamente desenhados e controlados. A grande maioria das informações provém do relato de casos onde um medicamento foi usado coincidentemente com a gravidez.

Quadro 1. Exemplos de fármacos classificados como categoria D pelo *Food and Drug Administration* (FDA).

Quadro 2. Exemplo de fármacos classificados como categoria X pelo *Food and Drug Administration* (FDA).

MEDICAMENTOS DURANTE A AMAMENTAÇÃO

Muitos medicamentos usados pela mãe são excretados, em alguma extensão, no leite materno, representando uma fonte potencial de toxicidade farmacológica para o lactente.

Acredita-se que, virtualmente,

qualquer substância presente na circulação materna pode ser transportada para o leite da mãe. Assim, melhor do que averiguar se um medicamento pode ser ou não excretado no leite materno, é mais apropriado avaliar a quantidade da substância que pode

estar presente e quais serão as conseqüências para o lactente.

Foi demonstrado, por exemplo, que a morfina é detectada no leite materno de mulheres que receberam este medicamento como analgésico. Entretanto, a quantidade ingerida pela criança durante o período de um dia, neste caso, é insignificante. Por outro lado, mães que receberam tratamento prolongado com diazepam estão mais sujeitas a desenvolver níveis deste fármaco no leite materno, que podem causar efeitos clínicos nos lactentes, principalmente letargia e perda de peso.

Deve-se considerar, ainda, o intervalo de tempo entre a administração do medicamento e seu aparecimento no leite materno. Muitos investigadores têm sugerido que, se o medicamento é excretado no leite materno, a amamentação seja feita logo antes da administração do mesmo. Embora isso possa parecer racional, muitas vezes pode levar a um efeito contrário, pois a presença de um fármaco no leite materno, na maioria das vezes, é um efeito tardio à administração.

Certamente, existe uma relação farmacocinética para descrever a passagem dos fármacos para o leite materno, mas para a maioria dos fármacos não foram realizados estudos descrevendo os parâmetros cinéticos. Estudos clinicamente úteis seriam aqueles que determinassem as concentrações de um fármaco no leite materno após administração contínua por um longo período de tempo. Refletindo, assim, com mais precisão, os níveis de fármacos que tenham atingido a concentração plasmática materna do estado de equilíbrio.

Geralmente, determinada dose de um medicamento pode mostrar-se prejudicial ao lactente, enquanto que, doses reduzidas do mesmo medicamento não causam nenhum problema. Na maioria dos casos, os níveis no leite materno estão diretamente associados ao aumento da dose. Quando da avaliação da segurança de um medicamento durante a amamentação, deve-se ter certeza que as doses usadas estão de acordo com aquelas referidas na

literatura. Já que a maioria dos estudos envolvem a avaliação de doses únicas, a extrapolação destes dados para pacientes em regimes de doses múltiplas, nem sempre é adequado e confiável.

Alguns medicamentos excretados no leite materno podem causar danos mesmo que não produzam efeitos farmacológicos diretos. A penicilina e seus derivados são exemplos deste fato. Embora a quantidade destes produtos excretados no leite materno seja muito pequena, tem sido proposto que esta pequena exposição pode levar a uma sensibilização alérgica. A amamentação, por estas pacientes, não está totalmente contraindicada, mas uma suspensão temporária pode ser aconselhável.

O conteúdo de um medicamento no leite materno pode variar dependendo do estágio da lactação. Durante os primeiros dias após o parto, uma substância denominada colostro é secretada antes da excreção do leite. O colostro possui concentração relativamente menor de gorduras e açúcar. Mesmo quando do início da verdadeira lactação, o conteúdo lipídico do leite difere entre cada amamentação: as primeiras frações contêm menos gordura que as frações finais. O conteúdo de gordura durante o período da metade da manhã é mais alto do que em qualquer outro período do dia.

A variação na composição do leite materno afeta a passagem dos medicamentos, já que as propriedades físico-químicas dos fármacos e do meio biológico determinam a quantidade do produto que será excretado no leite materno. Infelizmente, os estudos sobre a excreção dos medicamentos no leite materno não alcançaram, ainda, um nível de sofisticação científica que considere as alterações na composição do leite.

Referências Bibliográficas

- ANDERSON, P. O. Drugs and breastfeeding — a review. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. v. 11, p. 208-223, 1977.
- SHEPARD, T. H. *Catalog of teratogenic agents*. 3. ed. Baltimore: Johns Hopkins, 1980.
- RAYBURN, W. F.; ZUSPAN, F. P. *Drug therapy in obstetrics and gynecology*. East Norwalk: Appleton-Century-Crofts, 1982.
- NISHIMURA, H.; TANIMURA, T. *Clinical aspects of teratogenicity of drugs*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976.
- NIEBYL, J. R. *Drugs used in pregnancy*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982.
- BERKOWITZ, R. L.; COUSTAN, D. R.; MOCHIZUKI, T. K. *Handbook of prescribing medications during pregnancy*. Boston: Little and Brown, 1981.
- WHITE, G. J.; WHITE, M. K. Breastfeeding and drugs in human milk. *Veterinary and human toxicology*. v. 22, supl. 1, 1980.

QUADRO 1: Exemplos de fármacos classificados como CATEGORIA D pelo Food and Drug Administration (FDA)

Aprazolam	Fenobarbital	Lorazepam
Amicacina	Fluorouracil	Melfalano
Hidroxiprogesterona	Flutamida	Midazolam
Kanamicina	Ifosfamida	Neomicina
Captopril	Propiltiouracil	Netilcilina
Colchicina	Lisinopril	Progesterona
Ciclofosfamida	Lítio	Streptomina

QUADRO 2: Exemplos de fármacos classificados como CATEGORIA X pelo Food and Drug Administration (FDA)

Contraceptivos orais	Isotretinoína	Testosterona
Dietilestilbestrol	Leuprolida	Oxitocina
Ergotamina	Lovastatina	Quinina
Estrógenos conjugados	Metotrexato	Vitamina A
Etinil Estradiol	Metiltestosterona	
Etretinato	Misoprostol	
Iodopropilideno glicerol	Nandrolona	