

Uso de fármacos na gravidez: benefício e custo

Use of drugs during pregnancy: benefit and cost

Editorial

As mudanças são frequentes no mercado de medicamentos, o que influencia o padrão de prescrição e automedicação. Na maior parte das vezes, não são conhecidos os efeitos adversos dos produtos novos em relação à gestação. Assim, é oportuno avaliar e conhecer quais fármacos são consumidos na gravidez, período de vulnerabilidade única para a vida fetal. Esse foi o trabalho de Fonseca et al¹.

Estima-se que 10% ou mais dos defeitos congênitos são resultantes da exposição materna a drogas. Por este motivo, a Food and Drug Administration (FDA) classifica todas elas em categorias de risco. Muitas drogas não têm sido avaliadas em estudos clínicos – e, provavelmente, não o serão por questões éticas². Em estudo de revisão de literatura sobre a farmacogenética dos defeitos congênitos, com foco sobre a necessidade de ensaio genotípico materno preditivo, os autores concluem que os indivíduos variam em como metabolizam drogas e manipulam exposições ambientais tóxicas. Em usuárias crônicas de medicamentos, não existe técnica disponível que possa identificar aquelas de risco de dismorfose. Os polimorfismos de gene para uma determinada enzima específica podem resultar numa ausência ou redução no nível da atividade enzimática, ou em nenhuma mudança, com pouco efeito sobre a estrutura/função dos produtos do gene, mas eles não estão associados ao fenótipo clínico, tanto para a mãe como para o feto. Outros polimorfismos podem ser apenas marcadores³.

A eficácia e a toxicidade das drogas usadas pelas grávidas podem ser difíceis de serem preditas pelas alterações em muitos parâmetros fisiológicos e pela variação das atividades enzimáticas no metabolismo das drogas, ditadas pela presença da placenta e do feto. Efflux transporters têm sido detectados em elevado nível dentro do tecido placentário⁴, limitando potencialmente a exposição fetal a xenobióticos. O ajustamento de dose de drogas antiepilépticas, antidepressivas e anti-infecciosas administradas durante a gravidez tem sido requisitado devido a estas mudanças no metabolismo e à disposição das drogas⁵.

Morgan⁶ conclui que a extensão da exposição fetal à droga administrada ao organismo materno depende de numerosos fatores – em particular dos mecanismos de eliminação materno-fetal e da permeabilidade placentária. Refere que, na gravidez, a proteína plasmática carreadora de certas drogas está reduzida, em razão da redução na concentração da albumina sérica. Devido ao aumento do trabalho cardíaco na gravidez, há elevação de 50% no fluxo plasmático renal efetivo, nível de filtração glomerular e clearance de creatinina.

Correspondência:

Mary Uchiyama Nakamura
Rua Napoleão de Barros, 875 – Vila Clementino
CEP 04024-002 – São Paulo/SP
Fone/Fax: 5572-2605
E-mail: mary.toca@epm.br

Recebido

21/12/2007

Aceito com modificações

30/01/2008

Departamento de Obstetria da Universidade de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil

¹Professora-Associada do Departamento de Obstetria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

²Professor Titular do Departamento de Obstetria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

³Doutora pelo Departamento de Obstetria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Isto resulta em aumento correspondente do clearance renal da droga. O transfer placentário de pequenas moléculas lipofílicas da mãe para o feto é eficiente, porque a membrana placentária é uma membrana lipofílica muito delgada, com extensa área de superfície para trocas e elevados níveis de fluxo sanguíneo placentário fetal e materno. Não obstante, o transfer placentário de moléculas relativamente hidrofílicas é lento e isto pode limitar a exposição fetal à droga, quando a dose única materna é considerada. Uma vez que a droga atravessa a placenta, passando pela veia umbilical, fígado fetal e, então, para a circulação sistêmica do feto, cria um efeito potencial de primeira passagem hepática fetal.

A atividade de muitas enzimas hepáticas fetais metabolizadoras da droga estudada é muito menor do que a de um adulto e algumas dessas enzimas sequer parecem estar expressas. A circulação do fígado fetal é exclusiva, porque 30 a 70% do fluxo da veia umbilical sofre shunt via ducto venoso. Há também diferença na oxigenação e conteúdo enzimático entre os lobos esquerdo e direito do fígado fetal. O rim fetal não é um meio muito eficaz de eliminação, porque a droga excretada por via urinária entra no líquido amniótico e recircula com a deglutição fetal. Além do mais, o fluxo sanguíneo renal é apenas 3% do débito cardíaco, comparado com 25% do adulto, e a secreção tubular renal de ânions está ausente.

Além dos fármacos propriamente ditos, outros produtos tóxicos, como o tabaco devem ser considerados, como fez o presente trabalho. A fumaça do cigarro tem sido descrita como uma mistura de numerosos indutores e inibidores dos substratos dos citocromos P450. É, portanto, capaz de modificar o clearance da droga e xenobiótica ou metabolismo endógeno, afetando a expressão de P450⁷, e, assim, alterar o seu maior potencial à teratogênese. Entre as características socioeconômicas e de saúde da amostra incluída no estudo de Guerra et al.⁸ publicado neste fascículo está o tabagismo. Embora nos seus resultados os autores afirmem que, no grupo estudado, a prevalência de tabagismo tenha sido de 10,5%, observamos, na Tabela 1, percentagem bem mais elevada deste hábito (71,9 e 28,1%, respectivamente, para o grupo que usou dois ou menos medicamentos e para o grupo que usou mais de dois, com $p=0,024$). É interessante que a menor prevalência de tabagistas ocorreu entre as usuárias de maior quantidade de drogas, possivelmente interferindo no risco de teratogênese deste grupo. Weiss et al.⁹, ao seguirem 120 crianças do nascimento até seis meses de idade, verificaram, pelas análises preliminares, que havia indícios de que crianças somaticamente normais, que sofreram exposição fetal a drogas, estavam associadas ao comportamento que exibia mais dificuldade de sustentar seu foco de atenção e facilidade de se distrair com estímulos ambientais do que as não expostas. Os resultados convergem para pesquisas

prévias que implicam o hiperestímulo cortical como base dos efeitos teratogênicos sobre o sistema dopaminérgico durante o desenvolvimento fetal.

A tomada de decisão do médico sobre o uso ou não de determinada droga durante a gestação muitas vezes está baseada numa rápida consulta da literatura científica. Einarson et al.¹⁰ ressaltam que muitos clínicos lêem apenas o resumo dos artigos de jornais científicos. Por isso, é muito importante que o resumo contenha o máximo de informação possível, que sumarie os dados sucintamente. Seu trabalho consistiu em avaliar a qualidade de informação dos resumos, relatando seguimento de fetos humanos expostos à drogas durante a gravidez. Examinando uma amostra randomizada de cem resumos obtidos de pesquisas nos bancos de dados Medline, Embase e Web of Science, de 1990 a 2005, eles encontraram qualidade geral média de $59,2 \pm 14\%$ (mediana, 61,5%; limites mínimo e máximo de 15,4 e 83,3%). As informações mais omitidas foram: risco basal (94%), dose da droga (91%), valores de p não significantes (72%), fatores de confusão (69%), valores significantes de p (57%) e diferença de risco (48%). Os autores concluíram que os resumos possuem informações insuficientes para leitores para tomarem decisões baseadas em evidências sob a óptica do uso de droga durante a gravidez.

Com relação à Figura 2, do estudo de Guerra et al.⁸, verifica-se que os antianêmicos se inserem no topo dos medicamentos mais utilizados. A Recommended Dietary Allowances (RDA) para grávidas é de que ingiram 30 mg de ferro durante a gestação. Por meio da alimentação, mesmo as consumidoras de carne vermelha não atingem 20 mg deste elemento. Assim, a prescrição de sais de ferro durante a gestação é uma prática muito freqüente. O trabalho não esclarece quanto à dose utilizada. Considerando a quantidade deste mineral na alimentação, podemos supor que, para muitas gestantes, a dose prescrita possa ser excessiva. Há que se levar em consideração este fato, uma vez que dose excessiva de sais de ferro (acima de 45 mg/dia) pode ter efeito prejudicial, não apenas por interferir na absorção de outros minerais igualmente essenciais à saúde, como também pelos próprios efeitos colaterais. Ahn et al.¹¹ avaliam que suplementos multivitamínicos com conteúdo menor de ferro (35 mg) usados para gestantes trazem ocorrência diminuída de constipação, quando comparados com o de 60 mg.

Quanto aos analgésicos, os salicilatos usados na posologia antiinflamatória, apesar de serem classificados como C/D na categoria de risco fetal, segundo a FDA, não são do nosso conhecimento repercussões tão comuns sobre o feto. Talvez, como explica Morgan⁶, o transfer placentário de moléculas relativamente hidrofílicas é lento e isto pode limitar a exposição fetal para uso de aspirina em dose única materna. Em doses menores, de

90 a 120 mg diárias, o ácido acetilsalicílico (aspirina) é preconizado, a partir do diagnóstico da pré-eclâmpsia leve até o momento do nascimento, como parte da estratégia para reduzir a morbimortalidade materna e perinatal desta enfermidade¹². Os métodos não bioquímicos para o controle da dor têm sido desenvolvidos, como exercícios fisioterápicos, acupuntura e estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS). Pela promessa tanto pela sua eficácia analgésica como pela ausência de efeitos teratogênicos, estes métodos têm sido motivos de maiores estudos na atualidade. Em nosso meio, Guerreiro da Silva et al.¹³ investigaram o efeito da acupuntura nas dores lombopélvicas durante a gestação. Relataram, no grupo estudado, composto por 37 gestantes, redução da média de dor de pelo menos 50% em 78% das pacientes, comparadas com 15% do grupo controle ($p < 0,0001$). Houve aumento da capacidade para algumas atividades físicas, bem como foi menor a necessidade do uso de paracetamol no grupo submetido à acupuntura ($p < 0,01$), de grande vantagem para este período.

Outra droga prescrita com a intenção de proporcionar melhor bem-estar é o benzodiazepínico. Ainda que seja uma droga classificada como C/D, o diazepam é prescrito pelos clínicos como ansiolítico, na fase aguda. Mendonça et al.¹⁴, ao analisarem retrospectivamente cem pacientes portadoras de doença hipertensiva específica da gestação, verificaram que, das drogas utilizadas para controle da hipertensão arterial, a metildopa foi administrada com maior frequência em dosagem única, sendo também a mais utilizada em associação com a nifedipina e fenobarbital, atingindo 46%. O sulfato de magnésio foi utilizado em 4% das pacientes para controlar e prevenir crises convulsivas. O nitroprussiato de sódio foi usado em 3% das pacientes, ocasionando óbito fetal intra-uterino em todas. Face às propriedades dos benzodiazepínicos no controle primário e na prevenção das crises convulsivas recorrentes, foi o mesmo administrado em 4% das pacientes, tendo sido utilizado o diazepam associado aos hipotensores.

O uso crônico da droga durante a gestação é motivo de preocupação e de cautela. Os anti-epilépticos se situam nesta condição, pelo seu potencial efeito teratogênico. Apesar deste receio, a revisão sistemática do estudo observacional analítico que buscou a presença de defeitos do tubo neural nos fetos expostos à carbamazepina não ofereceu evidência suficiente para estabelecer este risco teratogênico à droga¹⁵. Analisados 126 prontuários de pacientes epiléticas (0,2% das pacientes em seguimento no pré-natal), o tratamento monoterápico esteve presente em 75% dos casos e a carbamazepina foi a droga mais utilizada. Não foram observadas malformações fetais¹⁶. Já Torres et al.¹⁷ encontraram, em 6% (três neonatos), malformações congênitas menores, como hipoplasia de falanges e anomalias estruturais do pavilhão auricular,

entre as gestantes com epilepsia – transtorno neurológico mais freqüente durante a gestação –, cujas drogas anticonvulsivantes mais utilizadas foram a carbamazepina ou a difenilhidantoína (78%). Apesar disto, os autores consideram que existe uma margem de segurança aceitável no emprego de anticonvulsivantes em epiléticas durante a gravidez, especialmente quando o controle das crises convulsivas pode ser obtido com um só fármaco.

Quanto a drogas para distúrbios gastrintestinais, o alívio de náuseas e vômitos é bastante solicitado, com o intuito de promoção de bem-estar, no primeiro trimestre da gestação, que é o período de maior vulnerabilidade para a teratogenicidade. Assim, é muito importante que se certifique da biossegurança dos antieméticos. Czeizel e Vargha¹⁸, ao estudarem o dimenidrinato, verificaram que este fármaco foi usado em 4,5% (1.726 gestantes) dos recém-nascidos sem malformação congênita. O mesmo foi usado em 4% (914 gestantes) dos 22.843 recém-nascidos com anomalia congênita. Os autores concluem que não há indícios de teratogenicidade com dimenidrinato. Entretanto, ressaltam que foi encontrado baixo índice de uropatia obstrutiva entre as crianças expostas a este antiemético no primeiro trimestre da gravidez.

Por último, vamos tecer algumas considerações sobre as vitaminas. Suas necessidades estão aumentadas durante a gestação, numa proporção entre 10 e 50%, em função das alterações metabólicas que ocorrem durante esse período. Os estudos mostram que existe um efeito sinérgico entre as várias vitaminas do complexo B, entre elas o ácido fólico, importante no bom desenvolvimento do tubo neural fetal. Os estudos mostram ainda que a quantidade destes micronutrientes ingeridos por meio da alimentação está aquém do desejado, principalmente após o processamento e o refinamento ao qual os alimentos são submetidos, para serem oferecidos à população de uma grande metrópole, por exemplo, que consome produtos provenientes de locais distantes e estocados por muito tempo. Também a vitamina C contida nos alimentos sofre estas alterações. Existem poucos relatos acerca da toxicidade da vitamina C (escorbuto de rebote) quando usada em dose excessiva. Ao contrário destas vitaminas hidrossolúveis, as lipossolúveis não são prontamente metabolizadas. Assim, oferecem mais perigo durante a gravidez: são conhecidos, há muito tempo, os efeitos teratogênicos da dose excessiva da vitamina A. A isotretinoína, derivada da vitamina A, muito prescrita pela dermatologia no controle da acne, se enquadra nesta situação, droga de categoria X. Desde a sua aprovação em 1982, é preocupação da FDA prevenir a exposição fetal à isotretinoína. O teste de gravidez começou a ser solicitado quando este medicamento é prescrito. Entretanto, este procedimento, segundo Cheetham et al.¹⁹, não mudou o nível de exposição fetal (0,21% antes *versus* 0,23% depois, $p = 0,85$). As pacientes falham em usar dois métodos contraceptivos, principal motivo de exposição fetal.

No trabalho aqui comentado, felizmente, nenhuma grávida esteve exposta a fármacos de categoria X. Como frequentemente, principalmente na população menos favorecida, a gravidez acontece de forma acidental e sem planejamento, os clínicos deveriam conhecer todos os medicamentos desta categoria. Acreditamos que a estratégia poderia ser ainda mais melhorada se estas informações também chegarem à usuária final, que é a mulher em idade reprodutiva, quando começa a vida sexual. Como isto requer muitos esforços, com muitas pessoas envolvidas, talvez outra alternativa esteja no conhecimento que a ciência pode dar, no sentido de detectar

o real risco de cada droga e de cada pessoa. Segundo Van Dyke et al.³, o desenvolvimento de ensaios de genotipagem para mulheres propensas à expressão fenotípica no feto é a chave para o rastreamento de polimorfismos. Cada vez mais mutações são identificadas e são também estabelecidas a sua relação clínica, farmacológica, biológica e farmacocinética. Podemos usar estes polimorfismos para desenvolver ensaio de genotipagem para mulheres, que podem tornar-se uma realidade clínica, possivelmente levando à prevenção pré-gestacional ou tratamento pré-natal, com melhora do papel efetivo do cuidado materno.

Referências

1. Fonseca MRCC, Fonseca E. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev Saúde Pública*. 2002;36(2):205-12.
2. Black RA, Hill DA. Over-the-counter medications in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2003;67(12):2517-24.
3. Van Dyke DC, Ellingrod VL, Berg MJ, Niebyl JR, Sherbondy AL, Trembath DG. Pharmacogenetic screening for susceptibility to fetal malformations in women. *Ann Pharmacother*. 2000;34(5):639-45.
4. Pavek P, Staud F, Fendrich Z, Sklenarova H, Libra A, Novotna M, et al. Examination of the functional activity of P-glycoprotein in the rat placental barrier using rhodamine 123. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(3):1239-50.
5. Hodge LS, Tracy TS. Alterations in drug disposition during pregnancy: implications for drug therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007;3(4):557-71.
6. Morgan DJ. Drug disposition in mother and foetus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997;24(11):869-73.
7. Czekaj P, Wiaderkiewicz A, Florek E, Wiaderkiewicz R. Tobacco smoke-dependent changes in cytochrome P450 1A1, 1A2, and 2E1 protein expressions in fetuses, newborns, pregnant rats, and human placenta. *Arch Toxicol*. 2005;79(1):13-24.
8. Guerra GCB, Bezerra da Silva AQ, França LB, Assunção PMC, Cabral RX, Ferreira AAA. Utilização de medicamentos durante a gravidez na cidade do Natal, RN, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(1):12-8.
9. Weiss SJ, St John-Seed M, Harris-Muchell C. The contribution of fetal drug exposure to temperament: potential teratogenic effects on neuropsychiatric risk. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(8):773-84.
10. Einarson TR, Lee C, Smith R, Manley J, Perstin J, Loniewska M, et al. Quality and content of abstracts in papers reporting about drug exposures during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76(8):621-8.
11. Ahn E, Pairedeau N, Pairedeau N Jr, Cerat Y, Couturier B, Fortier A, 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 [SRCTN56071145]. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006;6:10.
12. Cunill Lopez ME, Sanabria Negrin JG, Gonzalez Perez A. Dosis baja de aspirina en la preeclampsia leve. *Rev Cuba Obstet Ginecol*. 1997;23(1):43-8.
13. Guerreiro da Silva JB, Nakamura MU, Cordeiro JA, Kulay L Jr. Acupuncture for low back pain in pregnancy—a prospective, quasi-randomised, controlled study. *Acupunct Med*. 2004;22(2):60-7.
14. Mendonça D, Garcia ACG, Gomes EF, Correia FF, Viana JM, Cavalcante A, et al. Aspectos terapêuticos da DHEG na Maternidade do Hospital Universitário Lauro Wanderley. *J Bras Ginecol*. 1994;104(3):71-6.
15. Moreno C, Gutiérrez A. Relación del uso de ácido valproico y carbamazepina durante el embarazo con defectos del tubo neural metaanálisis de estudios observacionales. *Acta Neurol Colomb*. 2005;21(1):82-92.
16. Lorenzato RZ, Cavalli RC, Duarte G, Sakamoto AC, Mauad Filho F, Nogueira AA, et al. Epilepsia e gravidez: evolução e repercussões. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002;24(8):521-6.
17. Torres LC, Félix R, Canún S, Mazón JJ. Epilepsia y embarazo. Riesgos y beneficios del tratamiento anticonvulsivo. *Ginecol Obstet Méx*. 1995;63(7):282-6.
18. Czeizel AE, Vargha P. A case-control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;271(2):113-8.
19. Cheetham TC, Wagner RA, Chiu G, Day JM, Yoshinaga MA, Wong L. A risk management program aimed at preventing fetal exposure to isotretinoin: retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):442-8.