



Conselho Regional de Medicina do Estado de Alagoas - CREMAL

Programa de Educação Médica



Jornada
de
**ATUALIZAÇÃO
MÉDICA**
Pilar-AL

04 e 05 maio



Pilar – AL. Foto de internet

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE ALAGOAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA DO CREMAL

PRÉ NATAL:

Uso de Psicotrópicos, anticonvulsivantes e outras drogas



FÁRMACOS NA GESTAÇÃO

CONCEITO

▣ AGENTE TERATOGENICO

- ▣ Qualquer substância, organismo, agentes físicos ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz alteração na estrutura ou na função.

Uso de Psicotrópicos, anticonvulsivantes e outras drogas

CONSIDERAÇÕES:

- ▣ Embora a incidência de teratogênese determinada por medicamentos não seja prevalente, nos parece ser o fator de mais fácil prevenção, pois depende do conhecimento científico e do uso terapêutico racional, inerentes ao exercício profissional.



Drug and Food Administration” (Federal Register, 1980; 44:37434-67) distribuiu os medicamentos nas seguintes categorias

A. Estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro ou demais trimestres.

B. Estudos de reprodução animal não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados no ser humano; ou estudos em reprodução animal demonstraram efeitos adversos que não foram confirmados em estudos controlados no ser humano nos vários trimestres.

C. Relatos em animais revelaram efeitos adversos no feto. Não há estudos controlados em mulheres ou em animais. As drogas podem ser ministradas somente se o benefício justificar o potencial teratogênico.



D. Há evidência positiva de risco fetal humano, porém, os benefícios do uso em gestantes podem ser aceitáveis.

X. Estudos em animais ou seres humanos revelaram efeitos deletérios sobre o conceito que ultrapassam os benefícios. O fármaco está contra-indicado durante a gestação e em mulheres que pretendam engravidar



Yankowitz e Nieby (2001), reviram e enunciaram as cinco categorias citadas, de forma bastante prática, ou seja:

- A – Estudos controlados não mostraram risco**
- B – Não há evidência de risco no ser humano**
- C – O risco não pode ser afastado; aqui estão incluídos fármacos recentemente lançados no mercado e/ou ainda não estudados.**
- D – Há evidência positiva de risco**
- X – Contra-indicados na gravidez**

Anti-Herpéticos

□ ACICLOVIR

- Sua ação depende da ativação do complexo, que é mais facilmente realizada em células infectadas pelo vírus do que em células não infectadas.
- Causa mínimo ou nenhum efeito sobre células embrionárias, já que estas estão saudáveis .
- **Com base nos estudos em animais e na experiência em humanos, doses habituais de aciclovir não estão associadas a aumento no risco de defeitos congênitos**

Antiparasitários

▣ ALBENDAZOL

- ▣ Categoria C

- ▣ Não existem estudos suficientes em humanos para afirmar a segurança de seu uso durante a gestação. Muito estudada em animais, com desfechos desfavoráveis,

▣ MEBENDAZOL

- ▣ Gravidez: embriotóxico e teratogênico em animais de experimentação; nada referido no humano

- ▣ Embora N° de estudos avaliando risco teratogênico ainda seja limitado, seu uso durante a gestação não parece oferecer risco de aumento na incidência de malformações maiores.

- ▣ Categoria C

- ▣ TIABENDAZOL – Não há estudos durante a gestação Categoria C



Analgésicos e Anti-Inflamatórios

- Estão entre as drogas mais usadas na prática médica, inclusive durante a gestação, devido à grande prevalência dos sintomas tratados por tais medicamentos.
- Embora, na maioria das vezes, essas drogas sejam consideradas seguras, seu potencial teratogênico modifica-se, de acordo com dose, período e tempo de seu uso durante a gestação.

Anti-inflamatórios não hormonais

Promove o bloqueio da síntese de prostaglandinas por inibição da enzima cicloxigenase;

- A diminuição da prostaglandina E2 (PGE2) produz
 - constrição do ducto arterioso, podendo levar a hipertensão pulmonar primária no recém-nascido;
 - diminuição do fluxo sanguíneo renal,
 - Diminuição da produção de líquido amniótico
 - Oligoâmnio
- **AINEs não parecem possuir potencial teratogênico nos dois primeiros trimestres e podem ser usados com segurança nesse período na maioria das situações.**
- **Categoria B/D**

Paracetamol

- ❑ Apesar de cruzar a barreira placentária, não parece causar efeitos teratogênicos nas doses normalmente utilizadas
- ❑ Fraca atividade anti-inflamatória, apresenta uma incidência baixíssima de efeitos adversos quando utilizado nas doses terapêuticas recomendadas.
- ❑ Notadamente é uma droga segura e pode ser prescrita sem restrições durante toda a gestação.



DIPIRONA

- Ação similar à do paracetamol, mas com maior ação anti-inflamatória.
- Estudos não mostraram efeitos teratogênicos.

Retirada dos EUA e de alguns países da Europa devido ao risco de agranulocitose. É amplamente utilizada no Brasil.

Categoria B



Anti- Histamínicos

- Aminas que competem, de forma reversível, com a histamina por seus receptores.
- Alta seletividade pelos receptores H1, com pequeno efeito em receptores H2 e H3.
- São usados amplamente na gestação. Não são considerados teratógenos em humanos⁹⁸

Bloqueadores H1

- ☐ Metanálise com 200.000 gestantes expostas a anti-histamínicos bloqueadores dos receptores H1, não evidenciou aumento do risco teratogênico

☐ **Clorfeniramina - 1ª geração:**

- ☐ Maleato de clorfeniramina
- ☐ Desclorfeniramina

☐ **Loratadina – 2ª geração**

☐ **Meclizina**

- ☐ Usado como anti-emético (Meclin).

- ☐ Categoria B

Psicotr3picos na gesta3o

- ❑ Estudos epidemiol3gicos mostram uma alta preval4ncia de doen3as psiqui3tricas em mulheres durante a idade f4rtil;
- ❑ O uso de psicof3rmacos durante a gesta3o apresenta tanto ao cl3nico como 3 gestante, um dilema complexo;
- ❑ Sabe-se que aproximadamente 35% das mulheres, em culturas ocidentais, fazem uso de psicof3rmacos durante a gesta3o;

Fator que influencia a tomada de decisão na prescrição:

- a gravidade da doença psiquiátrica materna e os riscos que a ausência de tratamento acarreta para a própria gestante e o bebê.
- Nenhuma conduta é absolutamente livre de risco, por isso é indispensável que essas decisões clínicas sejam tomadas em conjunto com a paciente, seu companheiro e, muitas vezes, com a família destes.
- “O objetivo do tratamento durante a gestação é limitar a exposição aos psicofármacos pelo uso da mínima dose possível e do menor número possível de medicações, enquanto se consegue manter a saúde mental.”
(Manual de Teratogênese em Humanos – FEBRASGO)

Benzodiazepínicos

- ❑ **Drogas prescritas com mais frequência para mulheres em idade reprodutiva.**
 - ❑ Benzodiazepínico:
 - ❑ Longa ação - Diazepan
 - ❑ Média ação – Clonazepan, Lorazepan
 - ❑ Curta ação – Alprazolam, Midazolam
- ❑ **Efeitos adversos neonatais são observados para todos os benzodiazepínicos quando usados no 3º trimestre de gravidez**
 - ❑ **Uso de altas doses por tempo prolongado pode levar ao aparecimento neonatal de sintomas de abstinência ((hipertonia, hiper-reflexia, irritabilidade, inquietação, choro inconsolável, tremores de extremidades, bradicardia, cianose, dificuldade de sucção, apneia, diarreia, vômitos e restrição de crescimento)).**



Benzodiazepínicos

- Preferir o uso de benzodiazepínicos que tenham meia vida curta - Lorazepam
- Alprazolam deve ser usado como segunda opção , por causar uma síndrome de abstinência mais intensa

Antidepressivos Triciclicos

- Prescritos para tratamento da depressão em gestantes há mais de 40 anos.
 - Estudos não demonstraram aumento na incidência de defeitos congênitos, ou mesmo alterações no desenvolvimento neuropsicomotor e na inteligência dessas crianças.
 - RN com alguns sintomas que podem ser considerados característicos de síndrome de abstinência , quando usado no final da gestação
- Amitriptilina, Imipramina, Nortriptilina e Clomipramina

Inibidores Seletivos da receptação da Serotonina

Fluoxetina

- **Fármaco mais bem pesquisado da classe dos ISRS.**
- **5.000 crianças expostas durante a gestação, não demonstraram aumento na taxa de malformações congênitas maiores ou outras complicações, em comparação com a população geral pelo uso de ISRS no primeiro trimestre de gravidez, com exceção para paroxeti a**
- **Evidências apontam risco de 1% de ocorrer hipertensão pulmonar persistente neonatal quando usado quando usado na 2ª metade da gestação**

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA

Paroxetina : possível risco de cardiopatia congênita. Evitar na gestação

Pela maior comprovação de sua segurança, a fluoxetina é o ISRS de escolha na gestação

Na lactação, há evidências de que a sertralina tenha a menor taxa de concentração no leite materno

ANTIPSIKÓTICOS

TÍPICOS:

Alta potência → Haloperidol
Baixa potência → Clorpromazina

ATÍPICOS:

Risperidona,
Quetiapina,
Olanzapina



Psicóticos típicos



- ▣ São os mais estudados;
- ▣ Seguros quando utilizados em doses baixas na gestação;
- ▣ Quando usado por tempo prolongado e em doses altas, pode se observar sintomas extrapiramidais transitórios nos RN

Antipsicóticos

ATÍPICOS

- ❑ **Risperidona, Quetiapina, Olanzapina**
 - ❑ **Introduzidos no mercado mais recentemente;**
 - ❑ **Segurança de uso não está estabelecida;**
 - ❑ **Não existem suspeitas de que causem malformações maiores;**
- ❑ **Nas gravidezes planejadas, a recomendação é a de uso dos antipsicóticos tradicionais**

ANTICONVULSIVANTES

- **É grande a preocupação de que as convulsões e as drogas anticonvulsivantes possam prejudicar o embrião/feto.**
- **Crescimento intrauterino restrito, ^odismorfias, malformações e atrasos no desenvolvimento são os potenciais efeitos adversos dos anticonvulsivantes.**
- **Faltam dados conclusivos sobre o efeito de toxicidade de cada um dos anticonvulsivantes, especialmente os mais novos**
- **A estratégia de tratamento atual baseia-se no fato de que convulsões são mais prejudiciais à mãe e ao feto do que os próprios fármacos, podendo causar abortamento, hemorragia intracraniana fetal, prematuridade ou outras consequências deletérias.**

ANTICONVULSIVANTES

▣ Carbamazepina

- ▣ Considerado o fármaco de escola para o tratamento de convulsões além de ser estabilizador do humor.
- ▣ Taxa de mal formações de 2,3% para a Carbamazepina.
- ▣ Risco estimado em 1% para defeitos de fechamento do tubo neural.
- ▣ Apresenta um menor risco de malformações e é tida como medicamento de escolha, em monoterapia, para controlar a epilepsia na gestação.

ANTICONVULSIVANTES

□ Lamotrigina

- É útil para a monoterapia e como adjuvante terapêutico
- Eficácia semelhante à carbamazepina
- Risco de malformação similar
- Entre os novos anticonvulsivantes, é o mais estudado e relativamente seguro na gravidez, sendo o menos teratogênicos.

Anticonvulsivantes

□ Fenitoína

- Maior risco para malformações congênitas maiores e está entre as drogas com maior potencial teratogênico.
- Associada a Síndrome da fenitoína fetal



□ Ácido valpróico

- Risco de até 3% para DFTN
- Taxa de malformações de 5,9 a 9,7%
- Deve ser evitado como tratamento de primeira linha para epilepsia, em mulheres em idade fértil

Anticonvulsivantes

□ FENOBARBITAL

- Risco aumentado de malformações maiores em fetos expostos , quando comparado ao grupo controle
- Maior taxa de desfechos desfavoráveis
- 4,13 a 6,5 das gestações expostas ao uso crônico resultam num RN com malformações



□ Mesmo considerando o potencial teratogênico dos anticonvulsivantes, o risco acarretado pela epilepsia é maior, e portanto, a farmacoterapia sempre deve ser utilizada. Dar preferência pela monoterapia e os fármacos de escolha são lamotrigina e carbamazepina.

ANTI-HIPERTENSIVOS

□ GESTAÇÃO

- Um período de sobrecarga crônica de volume, na qual a hipervolemia se deve à retenção ativa de sódio e água secundária à ativação do sistema renina-angiotensina.
- Na gestação, a hipertensão é prevelente em 10%, permanecendo como maior causa de mortalidade materna e fetal



ANTI-HIPERTENSIVOS

▣ METIL DOPA

- ▣ Antagonista adrenérgico que age por meio de bloqueio central, é considerado agente de primeira escolha para o controle dos níveis pressóricos durante a gestação.

ANTI-HIPERTENSIVO

- **Antagonista dos canais de cálcio.**
 - **Agem por meio de bloqueio dos canais de cálcio e subsequente relaxamento da musculatura lisa da parede arteriolar e diminuição da resistência vascular periférica.**
 - Nifedipina, Anlodipina entre outros
 - **Apesar de não haver evidências sobre efeitos adversos graves da Nifedipina durante a gestação, o são consideradas seguras para uso, pelo fato de estudos em animais terem demonstrado potencial teratogênico.**
 - **Categoria C**

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA -ECA

- ❑ CAPTOPRIL,
- ❑ MALEATO DE ENALAPRIL
- ❑ Na gravidez :
 - ❑ O maior risco ao feto aparenta estar ligado à exposição no terceiro trimestre, principalmente para os seguintes desfechos: oligoidrâmnio, persistência do ducto arterioso, restrição do crescimento intrauterino, hipoplasia pulmonar, hipocalvária (ossificação incompleta do crânio fetal), displasia tubular renal fetal e insuficiência renal neonatal.
- ❑ Categoria B/D

❑ Bloqueadores dos receptores da Angiotensina II

❑ Losartana

❑ Valsartana

❑ Na Gravidez

- ❑ Formalmente contraindicadas na gestação, independente da idade gestacional
- ❑ Comprometem o desenvolvimento renal fetal no 3º trimestre além de provocarem oligohidrâmnio, malformações ósseas, hipoplasia pulmonar, hipotensão, anúria e morte neonatal
- ❑ A recomendação é de suspensão de seu uso durante a gestação ou até naquelas mulheres que estiverem planejando uma gestação.

ANTIDIABÉTICOS E ADOÇANTES

□ Insulina

- A insulina continua sendo o padrão ouro no tratamento de diabetes gestacional e diabetes tipo 2 na gestação, ela alcança o controle glicêmico ideal e não cruza a placenta.

Antidiabéticos e Adoçantes

❑ ASPARTAME

- ❑ É o adoçante de escolha. Seu consumo é considerado seguro, desde que não usado por pacientes portadoras de fenilcetonúria.
- ❑ Não cruza livremente a placenta.

❑ SUCRALOSE

- ❑ Aprovada pelo FDA e considerada segura para a gestação

❑ CICLAMATO E SACARINA

- ❑ Não recomendado na gestação. Atavessa a barreira placentária, acumulando-se no tecido fetal

BRONCODILATADORES

- SALBUTAMOL
 - Categoria B
 - **É o broncodilatador de ação rápida mais estudado na gravidez, sendo recomendado para controle de exacerbações.**

- BUDESONIDA,
 - Categoria B
 - **Considerada de primeira escolha na terapia de manutenção pela via inalatória**

□ Gregersen e Ulric – 2013 . Artigo de revisão



PROTETORES GÁSTRICOS

- Inibidores da bomba de próton (omeprazol, lansoprazol , pantoprazol)
 - Categoria B
- Antagonistas do receptor H2 (cimetidina, famotidina, ranitidina)
 - Categoria B

Medicamentos dermatológicos

▣ RETINÓIDES

- ▣ Com base nas taxas de absorção sistêmica, o uso de retinoides na forma tópica não parece estar associado ao aumento de anomalias congênitas. Entretanto, sua segurança ainda não é garantida em razão do número limitado de estudos em humanos.



RETINÓIDES

- Toda mulher em idade reprodutiva que esteja em tratamento com retinoides sistêmicos deve fazer uso de dois métodos anticoncepcionais, sendo um de estrógeno/progestágeno combinados, e o outro um método de barreira. Adicionalmente, a possibilidade de gestação deve ser totalmente descartada antes do início do tratamento por exame laboratorial prévio.



Sistemas de informação sobre agentes teratogênicos - SIAT

- Sites úteis para consulta

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

- Canadá: www.motherisk.org

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



Obrigad
a

gilzabulhoes@hotmail.com

82-999817690