

## MEDICAMENTOS NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

*“Veja bem, tu conceberás, e irás gerar um filho, doravante não beberás mais vinho ou outra bebida forte, nem comerás nada impuro.”*

*Juizes 13:7*

Antonio Rozas\*

### DURANTE A GRAVIDEZ

A partir do início da década de sessenta do século recém-passado, quando ocorreu a “tragédia da talidomida”, houve um crescente interesse e preocupação com a administração de medicamentos durante a gestação e lactação.

A placenta durante a gravidez se interpõe entre a mãe e o feto, entretanto, não funciona como uma “barreira”, mas sim, como uma membrana bastante permeável à grande maioria das substâncias ingeridas pela gestante.

O médico, ao tratar uma gestante com uma intercorrência patológica se defronta com dúvidas quanto ao que prescrever, daí a necessidade de se conhecer as drogas de risco para o conceito. O número de medicamentos da farmacopéia é enorme e a indústria farmacêutica lança a todo momento novos produtos.

A maioria dos estudiosos do assunto conceitua, hoje, como droga teratogênica aquela que administrada à gestante determina anormalidade(s) morfológica(s) ou funcional(is) permanente(s) no conceito.

A preocupação tem sido maior com medicamentos durante a gravidez em virtude da ação teratogênica de algumas drogas.

Hipócrates, cinco séculos antes de Cristo, em seus “Aphorims” escreveu: “As drogas podem ser administradas à gestante do quarto ao sétimo mês de gravidez. Após este período, a dose deve ser reduzida”.

Em 1953, Wilson estabeleceu o chamado “horário embriopático” que reza:

1) As drogas teratogênicas ingeridas pela gestante na fase de ovular, ou seja, nas duas primeiras semanas após a fertilização, determinam, em geral a morte do conceito, é a lei do tudo ou nada;

2) As drogas teratogênicas ingeridas do início da terceira ao término da oitava semana, fase denominada embrionária (ou seja, da organogênese), determinam malformações morfológicas;

3) Os medicamentos teratogênicos administrados após a oitava semana até o termo da gravidez, período chamado de fetal, produzem, em geral, anormalidades funcionais. Disto decorre a maior preocupação com a terapia das gestantes no primeiro trimestre da gravidez.

Uma das dificuldades no uso de medicamentos durante a gravidez resultou que os efeitos dos mesmos em experimentação animal não puderam ser extrapolados para a espécie humana.

Em 1979, nos EUA, o Food and Drug Administration (FDA) estabeleceu os fatores de risco (categorias A, B, C, D e X) para o uso de medicamentos durante a gravidez

Categoria A: estudos controlados em mulheres e animais não demonstraram nenhum risco para o conceito. Portanto, são drogas inócuas.

Categoria B: estudos em animais não demonstraram um risco fetal, mas não há estudos controlados no humano. Portanto, drogas muito provavelmente inócuas.

Categoria C: não há pesquisas controladas na mulher, ou elas não são disponíveis em mulheres e animais. Essas drogas somente deverão ser administradas se o benefício esperado justificar o potencial de risco para o feto.

Categoria D: há evidências de riscos para o feto humano, mas os benefícios do uso na gestante podem justificá-los (exemplo: se o medicamento for necessário em uma situação de risco iminente, ou para tratar uma doença grave quando não existem outros medicamentos mais seguros, ou se forem ineficazes).

Categoria X: estudos em animais e humanos demonstraram anormalidades fetais. A droga está contra-indicada para mulheres que estão ou irão ficar grávidas.

---

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 6, n. 1, p. 38 - 43, 2004

\* Professor do Depto. de Cirurgia - CCMB/PUC-SP.

Recebido em 27/4/2004. Aceito para publicação em 30/4/2004.

Um problema para o médico ao receitar para uma gestante é que são poucos os medicamentos que pertencem às categorias A e B do FDA; a maioria pertence à categoria C e, daí, deve-se sempre ter em mente o conceito de risco *versus* benefício. As substâncias provavelmente teratogênicas (categoria D), ou seguramente teratogênicas (categoria X)

constituem, felizmente, um grupo relativamente pequeno.

Dada a impossibilidade de analisar todas as drogas, iremos somente citar algumas pertencentes às categorias D e X dos fatores de risco do FDA. Para isso, nos valeremos da relação publicada por Shepard (1989), tabela 1 (modificada).

Tabela 1. Substâncias fortemente suspeitas ou comprovadamente teratogênicas

| DROGA              | DOENÇA            | FDA |
|--------------------|-------------------|-----|
| Ácido valpróico    | Epilepsia         | D   |
| Álcool (abuso)     |                   | X   |
| Aminopterin        | Câncer            | X   |
| Androgênios        | Hormônio          | X   |
| Bussulfan          | Câncer            | D   |
| Carbamazepina      | Epilepsia         | D   |
| Cumarínicos        | Anticoagulante    | D   |
| Ciclofosfamida     | Câncer            | D   |
| Danazol            | Análogo           | D   |
| Dietilestilbestrol | Hormônio          | X   |
| ECA                | Hipertensão       | D   |
| Etretinato         | Psoríase          | X   |
| Fenitoína          | Epilepsia         | D   |
| Isotretinoína      | Acne              | X   |
| Iodo radioativo    | Hipotireoidismo   | X   |
| Lítio              | Antidepressivo    | X   |
| Metimazol          | Hipertireoidismo  | D   |
| Methotrexate       | Câncer            | X   |
| Penicilamina       | Doença de Wilson  | D   |
| Tetraciclina       | Antibiótico       | D   |
| Trimetadione       | Anticonvulsivante | X   |

Esta relação não é completa, assim, não cita substâncias como a talidomida (ainda usada nas crises ansiosas) e as ilícitas, como a cocaína e a heroína.

Entre as drogas mais prescritas na gravidez

estão os antimicrobianos, medicamentos cardiovasculares e para distúrbios psiquiátricos. A seguir, seguem as tabelas 2, 3 e 4 relacionando muitos desses medicamentos com seu risco pela classificação do FDA.

Tabela 2. Drogas antimicrobianas

| AGENTE           |     | AGENTE            |     | AGENTE           |     | AGENTE       |     |
|------------------|-----|-------------------|-----|------------------|-----|--------------|-----|
| Antibacterianos  | FDA | Antivirais        | FDA | Antiprotozoários | FDA | Antifúngicos | FDA |
| Aminoglicosídeos | D   | Aciclovir         | C   | Lindane          | B   | Anfotericina | B   |
| Azitromicina     | B   | Didanosine (ddl)  | B   | Mebendazol       | C   | Fluconazol   | C   |
| Aztreonam        | C   | Cangiclovir       | C   | Pirantel         | C   | Itraconazol  | C   |
| Cefalosporinas   | B   | Stavudine (d4T)   | C   | Quinino          | D   | Miconazol    | C   |
| Cloroquina       | C   | Zalcitabina (ddC) | C   |                  |     | Nistatina    | B   |
| Eritromicina     | B   | Zidivudine        | C   |                  |     |              |     |
| Fluoroquinonas   | C   |                   |     |                  |     |              |     |
| Imipenem         | C   |                   |     |                  |     |              |     |
| Metronidazol     | B   |                   |     |                  |     |              |     |
| Nitrofurantoína  | B   |                   |     |                  |     |              |     |
| Penicilinas      | B   |                   |     |                  |     |              |     |
| Quinolonas       | C   |                   |     |                  |     |              |     |
| Rifabutin        | B   |                   |     |                  |     |              |     |
| Sulfonamidas     | B   |                   |     |                  |     |              |     |
| Tetraciclina     | D   |                   |     |                  |     |              |     |
| Trimetropin      | C   |                   |     |                  |     |              |     |
| Vancomicina      | C   |                   |     |                  |     |              |     |

Tabela 3. Algumas drogas cardiovasculares

| AGENTE                            | FDA |
|-----------------------------------|-----|
| Adenosina                         | C   |
| Amiodarona                        | D   |
| Anestésicos locais antiarrítmicos | B/C |
| Antagonistas do Ca                | C   |
| Beta-bloqueadores                 | C   |
| Cumarínicos                       | D   |
| Digoxina                          | C   |
| Estreptoquinase                   | C   |
| Inibidores da ECA                 | D   |
| Furosemide                        | C   |
| Heparina (convencional)           | C   |
| Heparina (baixo peso molecular)   | B   |
| Metildopa                         | C   |
| Quinidina                         | C   |
| Tiazídicos                        | D   |
| Urokinase                         | B   |

Tabela 4. Drogas que agem no SNC

| AGENTE  | FDA |
|---|-----|
| <b>Antidepressivos tricíclicos</b>            |     |
| Amitriptilina                                 | D   |
| Amoxapina                                     | C   |
| Clomipramina                                  | C   |
| Desoprima                                     | C   |
| Doxepina                                      | C   |
| Imipramina                                    | D   |
| Nortriptilina                                 | D   |
| <b>Inibidores da recaptação de serotonina</b> |     |
| Fluoxetina                                    | B   |
| Paroxetina                                    | B   |
| Sertralina                                    | B   |
| <b>Inibidores da Monoamina Oxidase</b>        |     |
| Isocarboxazida                                | C   |
| Phenelzina                                    | C   |
| Tranicilpromina                               | C   |
| <b>Antipsicóticos</b>                         |     |
| Clorpromazina                                 | C   |
| Clozapina                                     | B   |
| Flufenazina                                   | C   |
| Haloperidol                                   | C   |
| Loxapina                                      | C   |
| Perfenazina                                   | C   |
| Tioridazina                                   | C   |
| Trifluoperazina                               | C   |
| <b>Benzodiazepínicos</b>                      |     |
| Alprazolam                                    | D   |
| Clordiazepóxido                               | D   |
| Clonazepam                                    | C   |
| Diazepam                                      | D   |
| Lorazepam                                     | C   |
| Midazolam                                     | D   |
| Oxazepam                                      | C   |

## LACTAÇÃO

O leite que serve de elo entre a nutriz e o recém-nascido também contém a maioria dos medicamentos ingeridos pela mãe, mas, freqüentemente, em concentrações menores.

Os efeitos dos medicamentos durante a lactação são diferentes para o recém-nascido quando comparados com as conseqüências para o embrião durante a gestação. Entretanto, mesmo não havendo risco de malformações, os medicamentos administrados à mãe poderão interferir no crescimento do recém-nascido e ocasionar efeitos colaterais, tais como, náuseas, vômitos, sonolência, sucção ineficaz e outros, o que prejudica a amamentação.

Qualquer droga presente no sangue da mulher que amamenta chega pelos capilares ao epitélio secretor da mama, atravessa o endotélio e se faz presente no leite.

Muitos são os fatores que influenciam o teor das drogas no leite: via de administração, momento da administração em relação ao momento da amamentação, quantidade e duração do tratamento medicamentoso materno,

propriedades físico-químicas da droga (peso molecular, pH, lipossolubilidade, grau de ionização, ligação com proteínas), quantidade de leite secretado nas 24 horas e o estado geral da mãe (função hepática, função renal e função cardíaca). Assim, medicamentos de baixo peso molecular, com pHs básicos, não ionizados, não ligados a proteínas plasmáticas reúnem condições favoráveis para estarem contidas no leite materno.

A quantidade da droga ingerida pelo lactante tipicamente é pequena. A concentração da droga no leite da mama em relação a aquela no plasma materno constitui um índice que nos dá idéia da transferência mãe-recém-nascido. A maioria das drogas tem uma relação leite - plasma de um ou menos; em torno de 25% tem uma relação maior que um e, aproximadamente 15% tem uma relação maior que dois.

A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (1997) forneceram uma lista de drogas contra-indicadas durante a lactação.

Na tabela 5, se encontram os medicamentos contra-indicados durante a lactação.

Tabela 5. Medicamentos contra-indicados durante a lactação\*\*

| AGENTE  | MOTIVO   |
|---|--|
| Bromocriptina                                   | Suprime a lactação   |
| Cocaína   | Intoxicação no infante   |
| Ciclofosfamida                                  | Possível imunossupressão. Efeito desconhecido sobre o crescimento ou associação com carcinogênese              |
| Ciclosporina                                    | Possível imunossupressão. Efeito desconhecido sobre o crescimento ou associação com carcinogênese              |
| Doxorubina*                                     | Vômito, diarreia, convulsão (em doses usadas na medicação de enxaqueca)  |
| Lítio   | Intoxicação no infante   |
| Methotrexate                                    | Possível imunossupressão. Efeito desconhecido sobre o crescimento ou associação com carcinogênese; neutropenia |
| Phenciclidine                                   | Potente alucinógeno  |
| Phenindione                                     | Anticoagulante, aumento no tempo de protrombina e de tromboplastina parcial no infante. Não usado nos USA      |
| Iodo radioativo e outros elementos radioligados | Contra-indicações à lactação para vários períodos  |

\* medicamento encontra-se no leite humano

\*\* da Academia Americana de Pediatria e Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (1997)

A seguir, a tabela 6 indicando drogas de escolha para mulheres que amamentam.

Tabela 6. Drogas de escolha para mulheres que amamentam

| <b>DROGAS</b>           | <b>DROGAS E GRUPO DE DROGAS</b>  |
|-------------------------|--|
| Drogas analgésicas:     | acetaminofen, flurbiprofen, ibuprofeno, ketoralac, ácido mefanâmico, morfina, sumatripan |
| Drogas anticoagulantes: | acenocoumarol, heparina (regular e de baixo peso molecular)                              |
| Drogas antidepressivas: | sertralina, drogas antidepressivas tricíclicas   |
| Drogas antiepilépticas: | carbamazepina, fenitoína, ácido valpróico  |
| Anti-histamínicos:      | loratadine   |
| Drogas antimicrobianas: | aminoglicosídeos, cefalosporinas, macrolídeos, penicilinas                               |
| Betabloqueadores:       | labetolol, propranolol   |
| Drogas endócrinas:      | insulina, levotiroxina, propiltiuracil   |
| Glicocorticóides:       | prednisolona e prednisona  |

*Ito S: (N Engl J Med 343:118, 2000)*

É aconselhável, portanto, não prescrever qualquer medicamento à lactante, a menos que seja absolutamente indispensável.

*As opiniões expressas nesta seção representam o ponto de vista de seu Autor e não, necessariamente, o da Revista.*