

## **USO DE MEDICAMENTOS DURANTE A GESTAÇÃO: UMA REVISÃO NARRATIVA.**

### **USE OF DRUGS DURING PREGNANCY: A SIMPLE REVIEW.**

<sup>1</sup>SANTOS, D.S.; <sup>2</sup>OBRELI-NETO, P.R.

<sup>1e2</sup>Departamento de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

#### **RESUMO**

As gestantes frequentemente apresentam condições clínicas pré-existente e/ou que surgem durante a gestação que necessitam de tratamento medicamentoso. O uso de medicamentos durante a gestação pode causar problemas para o feto, como a focomelia causada pela talidomida. Após o episódio da talidomida a questão da segurança sobre o uso de medicamentos durante a gestação ganhou destaque. Esse estudo teve como objetivo revisar os estudos farmacoepidemiológicos de uso de medicamentos durante a gestação para avaliar quais são os medicamentos mais consumidos pelas gestantes no Brasil. Os medicamentos mais utilizados foram as vitaminas, antianêmicos, analgésicos/antipiréticos, e anti-infecciosos. Até mesmo as vitaminas quando utilizadas em doses exageradas podem causar riscos para o feto. Estudos também verificaram que os outros medicamentos mais utilizados durante a gestação não são isentos de risco. Assim, é necessário o desenvolvimento de ações para garantir a segurança do uso de medicamentos durante a gestação.

**Palavras-chave:** Gestantes. Uso de Medicamentos. Farmacoepidemiologia.

#### **ABSTRACT**

Pregnant women frequently present preexisting clinical conditions and / or arise during pregnancy requiring drug treatment. The use of medications during pregnancy can cause problems for the fetus, such as focomelia caused by thalidomide. After the thalidomide episode the issue of safety over the use of medications during pregnancy was highlighted. This study aimed to review the pharmacoepidemiological studies of the use of drugs during pregnancy to evaluate which drugs are most consumed by pregnant women in Brazil. The most commonly used drugs were vitamins, antianemics, analgesics / antipyretics, and anti-infectives. Even the vitamins when used in exaggerated doses can cause risks to the fetus. Studies have also found that the other drugs most used during pregnancy are not risk free. Thus, it is necessary to develop actions to ensure the safety of medication use during pregnancy.

**Keywords:** Pregnant. Use of Medicines. Pharmacoepidemiology.

#### **INTRODUÇÃO**

As gestantes frequentemente apresentam condições clínicas, como asma, epilepsia, e outras, que exigem o uso de medicamentos. Ademais, a gestação pode causar situações que comprometem o bem-estar da gestante, como náusea, e vômito, as quais também necessitam de tratamento medicamentoso (CAVALLI, BARALDI, CUNHA, 2006).

Acreditava-se que a placenta era uma barreira intransponível, capaz de proteger o feto contra a passagem de qualquer fármaco. Mas após a descoberta de que o uso de talidomida durante a gestação foi responsável pela ocorrência de mais de 8.000 casos de focomelia foi verificado que a placenta não é uma barreira

intransponível. A placenta funciona como órgão de trocas entre mãe e feto, permitindo a passagem de diversas substâncias da circulação sanguínea materna para o feto, e também no sentido oposto (BRIGGS, FREEMAN, YAFFE, 2015; ZUGAIB, RUOCCO, 2005).

A partir do episódio da talidomida, os profissionais de saúde começaram a avaliar o efeito que o uso ou não uso de medicamentos acarretará para mãe e feto. Ao mesmo tempo em que primam pelo bem-estar materno, devem estar atento à transferência placentária de fármacos e à exposição do feto a agentes teratogênicos ou tóxicos, que podem comprometer o seu desenvolvimento, ou mesmo sua vida futura (CAVALLI, BARALDI, CUNHA, 2006).

Apesar dos diversos avanços no estudo da segurança dos fármacos durante a gestação um estudo realizado por Adam, Polifka, Friedman (2011) verificou que mais de 90% dos medicamentos aprovados para uso nos Estados Unidos da América, pela *Food & Drugs Administration* (FDA), de 1980 a 2000 possuem dados insuficientes para determinação sua segurança para uso durante a gestação em humanos (ADAM, POLIFKA, FRIEDMAN, 2011). Isso é devido ao fato de existirem impedimentos éticos para a realização de estudos para avaliar a exposição embrio/fetal à fármacos em humanos (OSORIO-DE-CASTRO et al., 2004). Assim, os dados disponíveis sobre a segurança do uso de medicamentos durante a gestação, em humanos, são provenientes de estudos observacionais pós-comercialização (OSORIO-DE-CASTRO et al., 2004).

O objetivo desse estudo é revisar os estudos farmacoepidemiológicos realizados no Brasil para verificar quais são os medicamentos mais utilizados durante a gestação em nosso país.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão narrativa. Foram analisados artigos científicos publicados no Brasil que avaliaram o uso de medicamentos durante a gestação. Foram incluídos artigos publicados em língua espanhola, inglesa e portuguesa, sem limite de data de publicação e também realizou-se busca nas bases Scielo e Pubmed, utilizando os descritores: drug use [AND] pregnancy, uso de medicamentos [AND] gestação.

Os artigos encontrados durante a busca foram avaliados inicialmente pelo seu título e resumo, e que os artigos atendiam ao objetivo do estudo foram avaliados na íntegra.

Na sessão resultados e discussão mencionamos a categoria de risco para uso durante a gestação elaborada pelo FDA. Essa categorização é realizada desde 1979, após o episódio da talidomida, com o objetivo de orientar o prescritor sobre quais medicamentos prescrever e quais medicamentos não prescrever durante a gestação (FONSECA, FONSECA, BERGSTEN-MENDES, 2002; TILLET, 2015). A categoria A inclui medicamentos para os quais estudos realizados não demonstraram efeito sobre o feto no primeiro trimestre, nem evidência de riscos nos demais trimestres e a possibilidade de dano ao feto parece remota. A categoria B inclui medicamentos os quais estudos de reprodução animal não demonstraram risco para o feto, mas não há nenhum estudo adequado em mulheres grávidas, ou os estudos de reprodução animal mostraram um efeito adverso (a exceção de uma diminuição na fertilidade) que não foi confirmado em estudos com mulheres no primeiro trimestre de gestação (e não há nenhuma evidência do risco nos trimestres seguintes). Na categoria C foram incluídos medicamentos os quais estudos de reprodução animal demonstraram efeito adverso no feto; não há estudos adequados em humanos ou não estão disponíveis; o medicamento deve ser utilizado na eventualidade de os benefícios serem superiores aos risco. Na categoria D foram incluídos medicamentos para os quais existe evidência de risco para o feto humano baseado em reação adversa observada em experiências, após comercialização ou estudos em humanos; o medicamento pode ser utilizado se os benefícios forem maiores, em caso de risco de morte, doença grave, ou na impossibilidade do uso de outros medicamentos. Os medicamentos da categoria X apresentam estudos animais ou em humanos que demonstraram anormalidade fetal ou há evidência de risco para o feto humano baseado em reação adversa observada em experiências, após comercialização ou estudos em humanos; é contraindicado para mulheres grávidas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foi verificado uso frequente de medicamentos, sendo grande a variedade de medicamentos utilizados durante a gestação (Tabela 1).

**Tabela 1** – Características gerais dos estudos avaliados.

<b>Autor</b>	<b>Ano de realização do estudo</b>	<b>Local</b>	<b>Tamanho da amostra, número de gestantes</b>	<b>Medicamentos mais utilizados pelas gestantes</b>
Silva et al. (2012)	2012	Belo Horizonte, MG	100	Vitaminas (45,9%); antianêmicos (9,2%); Cardiovasculares sistêmicos (7,3%); hormônios sistêmicos (5,5%); Analgésicos e antiinflamatórios (4,6%); Antibacterianos sistêmicos (4,6%); Drogas para distúrbios gastrointestinais (3,7%); Anti-histamínicos sistêmicos (2,8%); outros/não classificados (16,4%).
Brum et al. (2011)	2005	Santa Rosa, RS	470	Antianêmicos (46,3%); analgésicos não opioides (17,6%); anti-infecciosos (14,2%); antiácidos (6,2%); antiespasmódicos (5,6%).
Rocha et al. (2013)	2006 – 2007	Fortaleza, CE	326	Vitaminas (57,7%); analgésicos e antipiréticos (14,1%); Antibióticos (10%); Antiinflamatórios (5,2%); Anti-hipertensivos (3%); anti-histamínicos (2,6%); corticoides (1,4%); antiácidos (0,9%); antirreumáticos (0,1%); outros (4,1%).
Brito et al. (2015)	2011-2012	Tubarão, SC	244	Analgésicos (18,5%); antianêmicos (17,2%); vitaminas (7,8%).
Guerra et al. (2008)	2006	Natal, RN	610	Antianêmicos (35,6%); analgésicos (24,9%); drogas para distúrbios gastrointestinais (9,1%); vitaminas (7%).
Nascimento et al. (2016)	2012-2013	Rondonópolis, MT	100	Antianêmicos 55,1%; Analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos 19,0%; Anti-infecciosos 7,2%; Vitaminas 4,8%; Antieméticos 4,0%; Anti-hipertensivos 3,0%.

Vitaminas contendo sulfato ferroso e/ou ácido fólico, ou esses antianêmicos isolados foram os medicamentos mais frequentemente utilizados pelas gestantes. As vitaminas quando não utilizadas em excesso são incluídas na categoria de risco A, entretanto, quando utilizadas em doses excessivas entram na categoria de risco C; sendo que a vitamina A quando utilizada em excesso entra na categoria de risco X (LACY et al., 2011). Assim, é importante avaliar a dose prescrita de vitaminas para gestantes. O uso de vitaminas durante a gestação é baseado no fato de que a gestante apresenta aumento na necessidade de vitaminas para suprir o crescimento fetal, o metabolismo e desenvolvimento tecidual materno e da placenta (BLACK, 2011; SIFAKIS, PHARMAKIDES, 2000). A suplementação com ferro e ácido fólico é recomendada para reduzir o risco de baixo peso ao

nascer da criança, e anemia e deficiência de ferro na gestante (OMS, 2013). O Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) estabelece que todas as gestantes devem receber suplementação profilática com sulfato ferroso e ácido fólico, e que crianças de seis a 24 meses de idade devem receber suplementação profilática com sulfato ferroso (BRASIL, 2005).

Outros medicamentos frequentemente utilizados nos estudos avaliados foram os analgésicos/antipiréticos. O paracetamol é um medicamento considerado como seguro para uso durante a gestação, sendo o analgésico/antipirético de escolha para essa população; enquadrado como categoria de risco B (DE FAYS et al., 2015). Entretanto, estudos verificaram associação entre uso de paracetamol durante a gestação e desenvolvimento de asma na infância, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), transtornos hipercinéticos, e prejuízos no desenvolvimento neurológico (BRANDLISTUEN et al., 2013; HENDERSON, SHAHEEN, 2013; LIEW et al., 2014; PERSKY et al., 2008; REBORDOSA et al., 2008; THOMPSON et al., 2014). Esses estudos não conseguiram excluir potenciais vieses metodológicos, como fatores ambientais e genéticos, sendo necessário a realização de estudos com delineamentos mais robustos para informações mais conclusivas (BRANDLISTUEN et al., 2013; LIEW et al., 2014). Segundo De Fays et al. (2015), com base no conhecimento atual, o paracetamol deve permanecer como tratamento de primeira escolha da dor e febre durante a gestação.

A dipirona foi outro analgésico/antipirético bastante utilizado nos estudos analisados. A dipirona teve seu uso não aprovado pelo FDA desde 1977, devido à possível associação com casos de agranulocitose (WEINTRAUB, MANKUTA, 2006). Pesquisadores brasileiros enquadram a dipirona na categoria de risco B para uso na gestação; embora esse medicamento não seja aprovado para uso no Estados Unidos da América pelo FDA (KULAY JÚNIOR, KULAY, LAPA, 2007). Porém, as informações sobre a segurança do uso da dipirona durante a gestação são escassas. Existem relatos de caso relacionando o uso de dipirona durante a gestação com a ocorrência de tumor de Wilms na infância, oligodrômio, restrição do ducto arterial e desenvolvimento de leucemia em crianças menores de dois anos de idade (COUTO et al., 2015; SHARPE, FRANCO, 1996; WEINTRAUB, MANKUTA, 2006). Assim, é necessário cautela no uso de dipirona durante a gestação.

Também foi verificado que uma quantidade significativa de gestantes utilizaram medicamentos anti-infecciosos. O tratamento de infecções durante a gestação é primordial para não ocasionar problemas para a mãe e feto. Por exemplo, infecções do trato urinário não tratadas estão associadas com aumento na morbidade, incluindo baixo peso ao nascer, nascimento pré-termo, e aborto espontâneo (HARBISON, POLLY, MUSSELMAN, 2015; LAMONT, BLOGG, LAMONT, 2014). Revisão realizada por Bookstaver et al.(2015) verificou que antimicrobianos como os beta-lactâmicos, vancomicina, nitrofurantoína, metronidazol, clindamicina e fosfomicina geralmente são seguros e efetivos no uso durante a gestação; enquanto que as fluorquinolonas e tetraciclina devem ser evitadas durante a gestação. É importante mencionar que alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem causar aumento na taxa de filtração glomerular, aumento no volume total corpóreo, e aumento no débito cardíaco; sendo que essas alterações podem causar mudanças farmacocinéticas nos antimicrobianos, e pode ser necessário o ajuste de dose (BOOKSTAVER et al., 2015). Assim, é necessário avaliar a relação risco/benefício dos antimicrobianos, considerando cada fármaco individualmente e as características da infecção apresentada e da paciente (BOOKSTAVER et al., 2015).

## CONCLUSÕES

Foi verificado que o uso de medicamentos durante a gestação é uma prática comum no Brasil e que os medicamentos mais consumidos foram as vitaminas, antianêmicos, analgésicos/antipiréticos e anti-infecciosos. Esses medicamentos não são isentos de risco durante a gestação; sendo necessário o desenvolvimento de ações para garantir maior segurança do uso de medicamentos durante a gestação.

## REFERÊNCIAS

- ADAM, M.P.; POLIFKA, J.E.; FRIEDMAN, J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. **American Journal of Medical Genetics**, Hoboken, v.157C, n.3, p.175-182, 2011.
- BLACK, R.E. Micronutrients in pregnancy. **British Journal of Nutrition**, Wallingford, v.85, n.supl2, S193-S197, 2001.
- BOOKSTAVER, P.B. et al. A review of antibiotic use in pregnancy. **Pharmacotherapy**, Carlisle, v.35, n.11, p.1052-1062, 2015.

BRANDLISTUEN, R.E. et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. **International Journal of Epidemiology**, London, v.42, n.6, p.1702-1713, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual operacional do Programa Nacional de Suplementação de Ferro**. Brasília, DF, 2005.

BRIGGS, G.G.; FREEMAN, R.K.; YAFFE, S.J. **Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk**. 10<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Wolters Klumer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2015.

BRITO, E.S. et al. Perfil do uso de medicamentos durante a gravidez de puérperas internadas em um hospital do Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v.6, n.24, p.24-29, 2015.

BRUM, L.F.S. et al. Utilização de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde no município de Santa Rosa (RS, Brasil). **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.16, n.5, 2011.

CAVALLI, R.C.; BARALDI, C.O.; CUNHA, S.P. Transferência placentária de drogas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 28, n.9, p.557-564, 2006.

COUTO, A.C. et al. Pregnancy, maternal exposure to analgesic medicines, and leucemia in Brazilian children below 2 years of age. **European Journal of Cancer Prevention**, London, v.24, n.3, p.245-252, 2015.

DE FAYS, L. et al. Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. **Developmental Medicine and Child Neurology**, Oxford, v.57, n.8, p.718-724, 2015.

FONSECA, M.R.C.C.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, G. **Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica**, Campinas, vol.36, n.2, pp.205-212, 2002.

GUERRA, G.C.B. et al. Utilização de medicamentos durante a gravidez na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.30, n.1, p.12-18, 2008.

HARBISON, A.F.; POLLY, D.M.; MUSSELMAN, M.E. Antiinfective therapy for pregnant or lactation patients in the emergency department. **American Journal of Healty-System Pharmacy**, Bethesda, v.72, n.(3), p.189-197, 2015.

HENDERSON, A.J.; SHAHEEN, S.O. Acetaminophen and asthma. **Paediatric Respiratory Review**, London, v.14, n.1, p.9-16, 2013.

KULAY JÚNIOR, L.; KULAY, M.N.C; LAPA, A.J. **Drogas na gravidez e lactação – Guia prático**. São Paulo: Manole, 2007.

LACY, C.F. et al. **Drug information handbook with international trade names index**. 20th ed. Hudson: Lexicomp, 2011.

LAMONT, H.F.; BLOGG, H.L.; LAMONT, R.F. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. **Expert Opinion on Drug Safety**, London, v.13, n.12, p.1569-1581, 2014.

LIEW, Z. et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. **JAMA Pediatric**, Chicago, v.168, n.4, p.313-320, 2014.

NASCIMENTO, A.M. et al. Avaliação do uso de medicamentos por gestantes em unidades básicas de saúde de Rondonópolis, Mato Grosso. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, Brasília, v.7, n.1, p.96-112, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS. **Diretriz: suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes**. Genebra: OMS, 2013.

OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. et al. Uso indicado e uso referido de medicamentos durante a gravidez. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.20, n.1, p.73-82, 2004.

PERSKY, V. et al. Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of live. **Annals of allergy, asthma & immunology**, McLean, v.101, n.3, p.271-278, 2008.

REBORDOSA, C. et al. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. **International Journal of Epidemiology**, London, v.37, n.3, p.583-590, 2008.

ROCHA, R.S. et al. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v.34, n.2, p.37-45, 2013.

SHARPE, C.R.; FRANCO, E.L. Use of dipyrrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazil Wilms' tumor Study Group. **Epidemiology**, Hagerstown, v.7, n.5, p.533-535, 1996.

SIFAKIS, S.; PHARMAKIDES, G. Anemia in pregnancy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v.900, p.125-136, 2000.

SILVA C. S. et al. 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. **Revista de Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v.22, n.2, p.158-165, 2012.

THOMPSON, J.M. et al. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. **Plos ONE**, San Francisco, v.9, n.9, p.e108210, 2014.

ZUGAIB, M.; RUOCCO, R.M.S.A. **Pré-natal**. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

WEINTRAUB, A.; MANKUTA, D. Dipyrene induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction. **The Israel Medical Association Journal**, Ramat Gan, v.8, n.10, p.722-723, 2006.