

SEMINÁRIO

Período: 06 a 10.12.99

DROGAS NA GRAVIDEZ E NA LACTAÇÃO

CONSIDERAÇÕES GERAIS

- A passagem de muitas drogas para o leite materno ainda não foi estudada, e as citações “ não há dados disponíveis” aparece com muita freqüência na literatura mundial.
- Os obstetras de hoje sofreram um abalo de confiança devido a catástrofe da talidomida.
- Está claro que qualquer droga ou substância química administrada à mãe é capaz de cruzar a placenta em algumas proporções, a menos que seja destruída ou alterada durante a passagem.
- O transporte placentário de substratos maternos para o feto e de substâncias do feto para a mãe é estabelecido por volta da 5ª semana de vida intra-uterina.
- Hipócrates em “CORPUS” (o Trabalho médico de Hypócrates,) defendia que o segundo trimestre era o período seguro do desenvolvimento fetal para administração das drogas. No “APHORISMS” uma coletânea de verdades médicas, ele escreveu: “ As drogas podem ser administradas à gestante do quarto ao sétimo mês da gravidez”. Após este período a dose deve ser reduzida.
- O leite humano é uma suspensão de gordura e proteínas em uma solução de hidratos de carbono e minerais.

- É importante orientar a mãe que tome as medicações após a amamentação, pois todas as drogas ingeridas pela mãe estão presentes no leite.

RISCO / BENEFÍCIO

Risco / benefício de uma droga em particular, diz respeito ao conceito.

Aleitamento Materno —> refere-se à passagem da droga para o leite materno e seus efeitos , se houver algum, para o lactente.

FATORES DE RISCO

As drogas são catalogadas com base nos riscos que cada uma representa para o conceito em: A-B-C-D-X, são propostas pelo “Food and Drugs Administration” ou FDA.

- Se o fabricante avaliou o seu produto na literatura médica, o fator de risco será identificado com a letra M, exemplo: Cm.

Instruções para o uso do guia de referência:

Categoria A : estudos controlados em mulheres não demonstraram nenhum risco para o feto no 1º trimestre(e não há evidências de risco nos últimos trimestres) e a possibilidade de danos fetais parece remota.

Categoria B : estudo em animais não têm demonstrado risco fetal, porém não há estudos controlados em mulheres grávidas ou estudos em animais que tenham mostrando efeitos adversos (outros além da diminuição da fertilidade) que não foram confirmado com estudos controlados em gestantes no 1º trimestre (e não há evidência de risco nos últimos trimestres).

Categoria C: os estudos em animais tem revelado efeitos adversos no feto (teratogênicos ou embriológicos, ou ambos) e não há estudos controlados em mulheres, ou estudos em mulheres e animais ainda não foram avaliados. As

drogas devem ser usadas apenas se o potencial de benefício esperado justificar o potencial de risco para o feto.

Categoria D: há evidência de risco fetal para o feto humano, mas os benefícios de uso na gestante podem justificar o risco (ex. se a droga for necessária numa situação ameaçadora, no risco de vida iminente, ou para tratar uma doença grave quando não existem outros medicamentos mais seguros ou se eles forem ineficazes.

Categoria X: estudos em animais e em humanos têm demonstrado anormalidades fetais ou evidência de risco fetal baseado em experiências humanas ou em ambos, e este risco da utilização da droga na gestante claramente excede qualquer benefício potencial , não há qualquer benefício. A droga é contra-indicada na mulher que está ou que possa engravidar.

01-METRONIDAZOL:

Classe: Antibiótico

Fator de risco: B

Riscos fetais - resumo

- possui atividade tricomonocida e amebicida e também é eficaz contra certas bactérias;
- cruza a placenta em direção ao feto durante toda a gravidez com uma relação entre o plasma do cordão e materno, de aproximadamente 1,0, no termo;
- **o uso do metronidazol na gravidez é controverso;**
- **a droga é mutagênica em bactérias e carcinogênica em roedores, e embora estas propriedades não tenham sido mostradas em humanos, preocupação com estas toxicidades levaram a advertências contra o uso de metronidazol na gravidez, até hoje não foram provadas associações com o câncer no homem;**

- vários estudos, relatos de casos individuais e revisões descreveram a segurança do uso do metronidazol na gravidez. Entre eles há um estudo de 1972 que resumiu os 20 anos de experiência com a droga e envolveu 1469 gestantes, **206 delas foram tratadas durante o 1º trimestre**. Não foi encontrada nenhuma associação com malformações congênitas, abortos ou natimortalidade. **Algumas investigações, entretanto, encontraram um risco aumentado quando o agente foi usado no início da gravidez.**
- o Collaborative Perinatal Project acompanhou 50282 pares mãe-criança, 31 dos quais foram expostos ao metronidazol no 1º trimestre. Foi encontrada uma possível associação com malformações (risco relativo 2,02) com bases em defeitos em quatro crianças. **A significância estatística deste achado é desconhecida.**
- em estudo de 1979, o metronidazol foi usado em 57 gestações, incluindo 23 no 1º trimestre. Três das exposições no 1º trimestre terminaram em abortos espontâneos (uma incidência normal) e nos 20 nascimentos restantes havia cinco anomalias congênitas: hidrocele, luxação congênita de quadril (gêmeos do sexo feminino), metatarso varo e retardo mental (ambos os pais com retardo mental). A análise dos dados não foi possível devido ao pequeno número de casos e o possível envolvimento de fatores genéticos.
- **Duas mães, tratadas com metronidazol durante a 5ª e a 7ª semanas de gestação devido à amebíase deram à luz a crianças com defeitos faciais da linha média.**
- *Os estudos disponíveis chegaram a conclusões conflitantes sobre a segurança do uso do metronidazol na gravidez. Não é possível verificar o risco fetal até que dados adicionais sejam coletados. Os riscos a longo prazo da exposição a esta droga incluindo o potencial para o câncer, não foram avaliados completamente. O fabricante e o Center for Disease Control consideraram o metronidazol contra-indicado, durante o 1º trimestres, para o tratamento da tricomoníase. O uso durante o 2º e 3º trimestres, para o*

tratamento da tricomoníase pode ser aceitável se as alternativas terapêuticas falharem. A terapêutica com dose única deve ser evitada. Para outras indicações, a relação risco/benefício deve ser pesada cuidadosamente antes do uso do metronidazol, especificamente no 1º trimestre.

Aleitamento Materno

- É excretado no leite materno
- Após uma dose única de 2g, por via oral, em três pacientes, as concentrações máximas no leite na faixa de 50-60µg/ml foram dosadas 2-4 horas após.
- **Com aleitamento materno as crianças, devem receber cerca de 25mg de metronidazol nas próximas 48 horas. Interrompendo-se as mamadas por 12 ou 24 horas, a exposição à droga será reduzida a 9,8 e 3.5 mg, respectivamente.**
- Em mulheres tratadas com doses orais fracionadas de 600 ou 1 200 mg/dia, as concentrações médias no leite foram 5,7 e 14,4µg/ml, respectivamente.
- As relações leite/plasma em ambos os grupos foram aproximadamente 1,0. As concentrações plasmáticas médias nas crianças expostas foram cerca de 20% dos níveis plasmáticos maternos da droga.
- Oito mulheres tratadas com metronidazol através de supositórios por via retal, 1g a cada 8 horas, produziram uma concentração média de droga no leite de 10µg/ml, com concentrações máximas de 25µg/ml.
- Um estudo descreveu diarreia e intolerância secundária à lactose em um lactente cuja mãe estava recebendo metronidazol. Exceto por este caso, não há relatos de efeitos adversos do metronidazol em crianças expostas através do leite materno. **Entretanto,**

como a droga é mutagênica e carcinogênica em algumas espécies testadas, a exposição desnecessária ao metronidazol deve ser evitada.

- Se o metronidazol for usado no tratamento da tricomoníase durante a lactação, uma única dose de 2g por via oral é recomendado pelo Center for Disease Control. Se esta dose for administrada, a Academia Americana de Pediatria recomenda a interrupção do aleitamento materno durante 12-24 horas para propiciar a excreção da droga.

02- AMPICILINA

Classe: Antibiótico

Fator de risco: B

Riscos fetais- resumo

- é um antibiótico derivado da penicilina. Cruza prontamente a placenta em direção a circulação fetal e ao líquido amniótico.
- Níveis séricos no feto podem ser detectados após 30 minutos e se equilibram com os maternos em 1 hora.
- Os níveis no LA podem ser detectados em 90 minutos, alcançando 20% dos níveis máximos no soro materno em cerca de 8 horas.
- A ampicilina diminui os níveis de estriol conjugado no plasma e também o excretado pela urina.
- O estriol urinário foi utilizado para avaliar as condições da unidade fetoplacentária. Níveis urinários de estriol baixos associavam-se a sofrimento fetal.
- A droga aparentemente não exerce nenhum efeito tóxico no feto em desenvolvimento.
- Nenhum relato que associe o uso de ampicilina a defeitos congênitos pode ser localizado.
- O Collaborative Perinatal Project acompanhou 50 282 pares (mãe/filho), 3 546 dos quais haviam sido expostos a derivados penicilínicos no 1º trimestre. A exposição em qualquer período da gravidez foi registrada e 7 171 casos. Em nenhuma situação foi encontrado evidência de malformações, ou defeitos individuais.
- Com base nestes dados é improvável que a ampicilina seja teratogênica.

Aleitamento Materno

- *A ampicilina é excretada no leite materno em concentrações baixas. Embora os efeitos adversos sejam aparentemente raros, existem 3 potenciais problemas com o lactente:*
 - a- modificações da flora intestinal;*
 - b- efeitos diretos na criança (resposta alérgica e sensibilização);*
 - c- interferência quanto aos resultados de culturas.*

03- ERITROMICINA

Classe: Antibiótico

Fator de risco: B

Riscos fetais – resumo

- Nenhum relato, que associe o uso de eritromicina com defeitos congênitos, foi localizado.
- A droga cruza a placenta, mas em concentrações muito baixas para tratar infecções pela maioria dos patógenos.
- Os níveis tissulares fetais aumentam após doses múltiplas, entretanto, há um caso descrito no qual a eritromicina foi utilizada com sucesso para tratar a sífilis materna, mas não tratou adequadamente o feto.
- Durante a gravidez, a concentração sérica de eritromicina varia muito, se for comparada ao homem normal e à mulher não grávida , o que pode ser responsável pelos níveis baixos observados no feto.
- A forma de **estolato** de eritromicina pode induzir hepatotoxicidade em gestante. Cerca de 10% das 161 mulheres tratadas com a forma de **estolato** no 2º trimestre da gestação apresentaram níveis anormalmente elevados de TGO, que retornaram ao normal após a interrupção da terapêutica.
- O uso de eritromicina no 1º trimestre foi registrado em uma mulher que deu a luz uma criança com síndrome de tibia esquerda. A gestante havia sido exposta a outras drogas, o que torna a associação com a eritromicina, pouco provável.

- O Collaborative Perinatal Project acompanhou 50 282 pares mãe-criança, 79 dos quais haviam sido expostos à eritromicina no 1º trimestre. A exposição em qualquer período da gravidez foi registrada em 230 casos.
- Não foi encontrada nenhuma evidência que sugerisse uma associação com as grandes categorias de malformações maiores ou menores ou com defeitos individuais.
- A eritromicina, como muitos outros antibióticos, diminui a concentração do estriol urinário.
- O antibiótico foi utilizado durante o 3º trimestre para reduzir a colonização materna e do recém-nascido pelo estreptococo β – hemolítico do grupo B.
- A eritromicina tem sido utilizada no tratamento dos micoplasmas genitais, durante a gravidez.
- Tem sido observada uma redução nas taxas de perdas fetais e recém-nascidos de baixo peso, em pacientes com infecção por micoplasma tratadas com eritromicina.

Aleitamento Materno

- A eritromicina é excretada no leite materno.
- Após doses de 400 mg, por via oral, a cada 8 horas, os níveis no leite variaram entre 0,4 e 1,6 $\mu\text{g/ml}$.
- Doses orais de 2g por dia produziram concentrações no leite de 1,6 a 3,2 $\mu\text{g/ml}$. A relação leite/plasma em ambos os grupos foi de 0,5. Nenhum relato de efeitos adversos em crianças expostas à eritromicina, através do leite materno, pode ser localizado.
- Entretanto, três problemas potenciais existem para a criança em aleitamento materno: modificações da flora intestinal, efeitos diretos na criança e interferência com a interpretação dos resultados de culturas se for necessário investigar um processo febril.

04- AMOXICILINA

Classe: Antibiótico

Fator de risco: B

Riscos fetais – resumo

- É um derivado penicilínico semelhante à penicilina.
- Não há relatos em associação com o seu uso com defeitos congênitos.
- O Collaborative Perinatal Project acompanhou 50 282 pares mãe-criança, 3546 dos quais haviam sido expostos a derivados penicilínicos no 1º trimestre. A exposição em qualquer período da gravidez foi registrada em 7171 casos. Em nenhuma das situações foram encontradas evidências que sugerissem uma associação com as grandes categorias de malformações maiores ou menores ou com defeitos individuais.
- A amoxicilina tem sido usada para tratamento de bacteriúria na gravidez (dose única de 3g) sem causar lesões fetais.
- A amoxicilina deprime os níveis de estriol conjugado no plasma e também o excretado na urina.
- O estriol urinário foi utilizado outrora para avaliar as condições da unidade fetoplacentária, mas atualmente isto é realizado através da dosagem do estriol não conjugado no plasma, que não é, em geral, afetado pela amoxicilina.

Aleitamento Materno

- A amoxicilina é excretada no leite materno em baixas concentrações .
- Após uma dose de 1g por via oral, administrada a 6 nutrízes, os níveis máximos no leite ocorreram entre a 4ª e a 5ª horas, sendo em média 0,9µg/ml (intervalo de 0,68 – 1,3µg/ml).

- A relação média entre o leite e o plasma na 1^a, 2^a e 3^a horas foi 0,014 ; 0,013 e 0,043, respectivamente.
- Embora efeitos adversos não tenham sido registrados, existem três problemas potenciais para o lactente em amamentação: modificação da flora intestinal, efeitos diretos na criança, e interferência com a interpretação dos resultados de culturas se houver necessidade de investigar um processo febril.

05- **TETRACICLINA**

Classe: Antibiótico

Fator de risco: D

Riscos fetais – resumo

- As tetraciclina são uma classe de antibióticos que devem ser utilizados com extrema cautela na gestação, se não houver outra escolha terapêutica.
- Os problemas atribuídos ao uso de tetraciclina durante ou próximo ao período gestacional podem ser classificados em quatro áreas:
 - Efeitos adversos nos dentes e ossos fetais
 - Toxicidade hepática materna
 - Defeitos congênitos
 - Efeitos variados.
- A transferência placentária da tetraciclina foi demonstrada pela primeira vez por Guilbeau e cols. em 1950.
- As tetraciclina foram consideradas seguras para a mãe e para o feto e usadas rotineiramente para tratar infecções maternas durante a década seguinte. Foi somente em 1961 que Cohan e cols. Observaram uma fluorescência amarelo-ouro intensa nas estruturas mineralizadas de um esqueleto fetal cuja mãe havia recebido tetraciclina pouco antes do parto.

- Harcourt e cols. Descreveram, a seguir, uma criança com dois anos de idade cujos dentes de leite há haviam crescido normalmente, mas estavam coloridos por um amarelo brilhante devido à exposição a tetraciclina *in útero*. A fluorescência sob luz ultravioleta e a cor amarelada dos dentes de leite, que eventualmente tornam-se amarelo acastanhado, foram associadas por vários outros autores à ingestão de tetraciclina pela mãe durante a gravidez.
- Um aumento na incidência de hipoplasia do esmalte dentário e cárie foi inicialmente atribuído à exposição intra-uterina à tetraciclina, mas não se confirmou posteriormente.
- O crescimento e o desenvolvimento do recém-nascido forma normais em todos estes estudos, embora tetraciclina possa causar inibição do crescimento d fíbula em prematuros.
- O mecanismo para o defeito dentário característico produzido pela tetraciclina decorre da capacidade quelante, muito potente, na droga.
- A tetraciclina forma um complexo com o ortofosfato de cálcio e se incorpora aos ossos e dentes que estão em processo de calcificação. Na estrutura final, este complexo causa uma descoloração permanente, pois a remodelagem e a troca de cálcio não ocorrem após a calcificação estar completa. Como os dentes de leite começam a calcificação ao redor do 5º e 6º mês de vida intra-uterina, o uso de tetraciclina após esta época resultará em manchas nos mesmos.
- O primeiro caso, no qual o uso de tetraciclina foi associado com a degeneração gordurosa do fígado na gravidez, foi descrito por Schultz e cols. Em 1963, embora dois estudos anteriores tenham registrado a doença, mas sem associá-la com a droga. Esta síndrome rara, mas freqüentemente fatal, segue-se geralmente à administração endovenosa de mais de 2g por dia. Muitas das gestantes estavam sendo tratadas de pielonefrite.

- A hepatotoxicidade induzida pela tetraciclina difere da doença gordurosa hepática aguda da gravidez pois não está limitada a gestantes e não ocorre reversão da doença após o término da gestação.
- A sintomatologia inclui icterícia, azotemia, acidose e choque terminal irreversível. Pancreatite e insuficiência renal não oligúrica são achados referidos com freqüência. O feto pode não ser afetado diretamente, mas como resultado da patologia materna, natimortos e nascimentos prematuros são comuns.
- Recentemente, foi levantada a possibilidade de que o uso crônico de tetraciclina pela mãe, antes da concepção, poderia resultar na hepatotoxicidade fatal da gravidez. Os autores discutiram que a tetraciclina depositada nos ossos de uma paciente de 21 anos foi liberada durante a gestação, resultando na lesão hepática.

O "Collaborative Perinatal Project" acompanhou 50 282 pares mãe-crianças, 341 dos quais haviam sido expostos, no 1º trimestre, à tetraciclina, 14 à clortetraciclina, 90 à demeclociclina e 119 à oxitetraciclina. A exposição em qualquer período da gravidez foi registrada em 1336 pacientes para a tetraciclina, 0 para a clortetraciclina, 280 para a demeclociclina e 328 para a oxitetraciclina. Os achados destes estudos foram:

A- **Tetraciclina:** Foram encontradas evidências que sugeriram uma associação com malformações menores, mas não com as maiores. Três associações possíveis foram encontradas com relação a defeitos individuais, mas a sua significância estatística é desconhecida. Uma confirmação independente torna-se necessária para determinar o risco real.

- Hipospádia (1º trimestre somente) 5 casos.
- Hérnia inguinal (25 casos)
- Hipoplasia de um membro ou parte dele (6 casos)

B- **Clortetraciclina:** Não foi encontrada nenhuma evidência que sugerisse uma associação com as grandes categorias de malformações maiores ou menores ou defeitos

individuais. Entretanto, o tamanho da amostra é extremamente pequeno e a segurança da droga não pode ser inferida a partir destes resultados negativos.

C- **Demeclociclina:** Foram encontradas evidências que sugeriram uma associação com malformações congênitas maiores ou menores, mas o tamanho da amostra é muito pequeno. Duas associações possíveis com defeitos individuais foram encontradas, mas a significância estatística das mesmas é desconhecida. Uma confirmação independente torna-se necessária para determinar o risco real.

- Pé torto congênito (1º trimestre somente) 3 casos.
- Hérnia inguinal (8 casos)

D- **Oxitetraciclina:** Foram encontradas evidências que sugeriram uma associação com malformações maiores e menores. Também foi observada uma possível associação com defeitos individuais, mas a significância estatística deste fato é desconhecida. Uma confirmação independente torna-se necessária par determinar o risco real.

- Hérnia inguinal (14 casos)

Em 1962, uma gestante tratada com tetraciclina no 1º trimestre, devido a bronquite aguda, deu a luz uma criança com defeitos congênitos em ambas as mãos. A mãe tinha uma história de defeitos congênitos menores no seu lado da família e foi colocado em duvida o papel da droga sobre a anomalia.

- Uma possível associação entre o uso de tetraciclina na gravidez ou durante a lactação e cataratas congênitas foi registrada em quatro pacientes.
- Os efeitos de outras drogas, incluindo vários antibióticos, e infecções maternas não puderam ser determinados e uma relação causal com a tetraciclina parece remota.

- Foi descrita uma criança com anomalias congênitas múltiplas, cuja mãe havia sido tratada diariamente, durante as primeiras 8 semanas de gestação, com clomociclina devido à acne.
- Alguns dos defeitos particularmente a anquilose fibrosa incompleta e alterações ósseas fizeram os autores suspeitar que esta tetraciclina fosse a causa provável.
- A doxiciclina foi usada durante 10 dias, bem no início do 1º trimestre, para o tratamento de infecção por micoplasma em um grupo de mulheres anteriormente inférteis. A dose foi baseada no peso da paciente, variando de 100 a 300 mg/dia. Todos os 43 recém-nascidos vivos expostos foram normais com 1 ano de idade. Peste bubônica, que ocorreu em uma gestante na 22ª semana de gravidez, foi tratada com sucesso com tetraciclina e estreptomicina. Não foram relatados os efeitos a longo prazo na criança.
- Sobre outros efeitos, dois estudos foram publicados e embora eles não sejam diretamente relacionados ao feto, podem afetar de modo direto a gravidez. Em 1974, Briggs observou que a administração de 500 mg/dia de clortetraciclina, durante uma semana, para indivíduos do sexo masculino, foi suficiente para produzir níveis da droga no esperma em média de 4,5µg/ml. Ele fez a hipótese de que a tetraciclina em doses elevadas poderia modificar a capacidade de fertilização do sêmen humano, inibindo a capacidade dos espermatozóides. Finalmente, foi registrada uma possível interação entre a tetraciclina e os anovulatórios, resultando em gravidez. O mecanismo desta interação pode envolver a interrupção da circulação êntero-hepática dos esteróides conjugados a nível intestinal, resultando em menor concentração de esteróides circulantes.

Aleitamento Materno - resumo

- A tetraciclina é excretada no leite materno em concentrações baixas.
- As relações leite/plasma entre 0,25 e 15. Teoricamente, as manchas no esmalte dos dentes e a inibição do crescimento ósseo podem ocorrer em crianças em aleitamento

materno, cujas mães estiveram ingerindo tetraciclina. Entretanto esta possibilidade teórica parece remota, pois os níveis séricos de tetraciclina, em crianças expostas desta maneira, foram indetectáveis (menores do que 0,05 µg/ml).

- Três problemas potenciais podem existir para a criança em aleitamento, muito embora não haja relatos a este respeito: modificações da flora intestinal, efeitos diretos sobre a criança e interferência com a interpretação dos resultados de culturas se for necessário investigar um processo febril.

- A Academia Americana de Pediatria considera o uso da tetraciclina compatível com o aleitamento materno.