



MEDICAMENTOS na Gestação



ORGANIZADORES

GRAZIELI SASSI

LUCIANO DE OLIVEIRA SIQUEIRA

MARIA CLARA TONINI PAGLIARIN

MARIA EDUARDA DUPOND KINDEL

NATHÁLIA LORENZONI COSTA

RAFAELLA NORONHA GARZELLA

SILVANE NENÊ PORTELA



UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Bernadete Maria Dalmolin
Reitora

Edison Alencar Casagrande
Pró-Reitor Acadêmico

Antônio Thomé
Pró-Reitor de Planejamento e Desenvolvimento
Institucional

UPF Editora

Editora

Ana Carolina Bertoletti De Marchi

Revisão

Cristina Azevedo da Silva

Programação visual

Rubia Bedin Rizzi

Conselho Editorial

Alvaro Sanchez Bravo (Universidad de Sevilla)

Andrea Oltramari (Ufrgs)

Carlos Ricardo Rossetto (Univali)

Edison Alencar Casagrande (UPF)

Fernando Rosado Spilki (Feevale)

Gionara Tauchen (Furg)

Héctor Ruiz (Uadec)

Helen Treichel (UFFS)

Jaime Morelles Vázquez (Ucol)

Janaína Rigo Santin (UPF)

José C. Otero Gutierrez (UAH)

Luciana Ruschel dos Santos (UPF)

Luís Francisco Fianco Dias (UPF)

Luiz Marcelo Darroz (UPF)

Sandra Hartz (Ufrgs)

Grazieli Sassi
Luciano de Oliveira Siqueira
Maria Clara Tonini Pagliarin
Maria Eduarda Dupond Kindel
Nathália Lorenzoni Costa
Rafaella Noronha Garzella
Silvane Nenê Portela
(Organizadores)

Medicamentos na gestação

2024



Copyright dos organizadores

Cristina Azevedo da Silva
Revisão

Rubia Bedin Rizzi
Projeto gráfico e diagramação

Bianca Tessele
Produção da capa

Este livro, no todo ou em parte, conforme determinação legal, não pode ser reproduzido por qualquer meio sem autorização expressa e por escrito dos autores. A exatidão das informações e dos conceitos e as opiniões emitidas, bem como o uso das imagens, são de exclusiva responsabilidade dos autores.

CIP – Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

M489 Medicamentos na gestação [recurso eletrônico] / organizadores
Grazieli Sassi ... [et al.]. – Passo Fundo: EDIUPF, 2024.
11.200 kB ; PDF.

Inclui bibliografia.

Modo de acesso gratuito: www.upf.br/upfeditora.

ISBN 978-65-5607-063-6 (E-book).

DOI: 10.5335/9786556070636

Demais organizadores: Luciano de Oliveira Siqueira, Maria Clara Tonini Pagliarin, Maria Eduarda Dupond Kindel, Nathália Lorenzoni Costa, Rafaella Noronha Garzella, Silvane Nenê Portela.

1. Farmacologia. 2. Gravidez. 3. Medicamentos - Administração. I. Sassi, Grazieli, org. II. Siqueira, Luciano de Oliveira, org. III. Pagliarin, Maria Clara Tonini, org. IV. Kindel, Maria Eduarda Dupond, org. V. Costa, Nathália Lorenzoni, org. VI. Garzella, Rafaella Noronha, org. VII. Portela, Silvane Nenê, org.

CDU: 615.03

Bibliotecário responsável Jucelei Rodrigues Domingues - CRB10/1569



Campus I, BR 285, Km 292,7, Bairro São José
99052-900, Passo Fundo, RS, Brasil
Telefone: (54) 3316-8374

afiliada à



Associação Brasileira
das Editoras Universitárias

Sumário

Apresentação 9

Capítulo 1

Mudanças fisiológicas gestacionais e sua relação com a farmacocinética dos fármacos 11

Maria Eduarda Andres | Luíza Ramos Colpo | Gabriela Hoffmann | Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Capítulo 2

Vitaminas, ferro e suplementação na gestação: vitaminas, minerais, ômega 3 28

Isabeli Miozzo Petry | Maria Eduarda Andres | Luíza Ramos Colpo | Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Capítulo 3

Antibióticos 46

Anna Laura Ribeiro Ribas | Isabeli Miozzo Petry | Maria Eduarda Andres | Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Capítulo 4

Antiparasitários e antifúngicos 61

Tayná Nicole Dietzmann | Anna Laura Ribeiro Ribas | Isabeli Miozzo Petry | Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Capítulo 5

Anti-hipertensivos 77

Amanda Delai Bortolini | Tayná Nicole Dietzmann | Anna Laura Ribeiro Ribas | Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Capítulo 6

Antiarrítmicos 93

Raquel Wohlenberg | Amanda Delai Bortolini | Tayná Nicole Dietzmann |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Capítulo 7

Anticoagulantes 104

Giovana Rugeri | Raquel Wohlenberg | Amanda Delai Bortolini |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Capítulo 8

Antidepressivos e ansiolíticos benzodiazepínicos 117

Maria Clara Tonini Pagliarin | Giovana Rugeri | Raquel Wohlenberg |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Capítulo 9

Anticonvulsivantes 133

Maria Eduarda Dupond Kindel | Maria Clara Tonini Pagliarin |
Giovana Rugeri | Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira |
Silvane Nenê Portela

Capítulo 10

Antipsicóticos 154

Nathália Lorenzoni Costa | Maria Eduarda Dupond Kindel |
Maria Clara Tonini Pagliarin | Grazieli Sassi |
Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Capítulo 11

Hipoglicemiantes orais e insulina 170

Rafaella Noronha Garzella | Nathália Lorenzoni Costa |
Maria Eduarda Dupond Kindel | Grazieli Sassi |
Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Capítulo 12

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), analgésicos opioides e não opioides	185
Valéria Tessaro Grandi Rafaella Noronha Garzella Nathália Lorenzoni Costa Grazieli Sassi Luciano de Oliveira Siqueira Silvane Nenê Portela	

Capítulo 13

Anti-inflamatórios esteroidais	202
Nathalia Strapazzon Mulinari Valéria Tessaro Grandi Rafaella Noronha Garzella Grazieli Sassi Luciano de Oliveira Siqueira Silvane Nenê Portela	

Capítulo 14

Anti-histamínicos	215
Gabriela Tagliapietra Hartmann Nathalia Strapazzon Mulinari Valéria Tessaro Grandi Grazieli Sassi Luciano de Oliveira Siqueira Silvane Nenê Portela	

Capítulo 15

Antieméticos, antidiarreicos e laxativos	230
Gabriela Hoffmann Gabriela Tagliapietra Hartmann Nathalia Strapazzon Mulinari Grazieli Sassi Luciano de Oliveira Siqueira Silvane Nenê Portela	

Capítulo 16

Hormônios tireoidianos e tionamidas	249
Luíza Ramos Colpo Gabriela Hoffmann Gabriela Tagliapietra Hartmann Grazieli Sassi Luciano de Oliveira Siqueira Silvane Nenê Portela	

Gabarito.....	264
---------------	-----

Sobre os autores.....	265
-----------------------	-----

Liga Acadêmica



Ginecologia, Obstetrícia e Sexologia

Apresentação

É com grande satisfação que apresentamos este livro sobre medicamentos na gestação, uma obra concebida pela Liga Acadêmica de Ginecologia, Obstetrícia e Sexologia da Universidade de Passo Fundo. Nosso objetivo é fornecer uma ferramenta completa e acessível, destinada tanto a estudantes quanto a profissionais da área médica que buscam compreender os desafios e nuances envolvidos na prescrição de medicamentos durante a gravidez.

A gestação é um período de mudanças fisiológicas sensíveis e complexas, em que cada intervenção médica demanda uma análise cuidadosa e ponderada. Nesse contexto, a prescrição e o uso de medicamentos tornam-se especialmente delicados, pois não só afetam a saúde da mãe, como também influenciam diretamente o desenvolvimento e o bem-estar do feto.

Este livro é destinado tanto aos estudantes que estão iniciando sua jornada na área médica quanto aos profissionais experientes que buscam atualizar seus conhecimentos. Acreditamos firmemente que uma compreensão sólida dos princípios que regem o uso de medicamentos durante a gestação é fundamental para garantir uma prática clínica segura e eficaz.

Ao longo destas páginas, você será guiado por uma análise detalhada dos diferentes aspectos relacionados aos medicamentos na gestação: desde os mecanismos de ação dos fármacos até as evidências científicas mais recentes sobre sua segurança e sua eficácia durante esse período crítico. Abordaremos também questões éticas e práticas,

discutindo as melhores estratégias para a tomada de decisões clínicas informadas e responsáveis.

Nossa abordagem prioriza uma linguagem acessível, prática e aplicada, buscando tornar a complexidade do tema mais compreensível e aplicável à prática clínica. Todo o conteúdo foi cuidadosamente selecionado com base nas mais recentes publicações e revisado criteriosamente pelos autores e professores coordenadores, garantindo a qualidade e a atualização das informações apresentadas.

Uma das características distintivas desta proposta é a inclusão de um mapa mental ao término de cada capítulo. Essa ferramenta visa auxiliar na consolidação e na memorização das informações-chave abordadas, proporcionando uma compreensão mais profunda e duradoura do conteúdo. Além disso, reconhecendo a importância da prática e da aplicação dos conhecimentos adquiridos, optamos por incluir exercícios em todos os capítulos. Esses exercícios não apenas incentivam a reflexão crítica, mas também contribuem para a consolidação do conhecimento, preparando os leitores para enfrentar os desafios da prática clínica de forma mais segura e eficaz.

É nossa esperança que este livro se torne uma fonte confiável de informação, inspirando uma prática médica baseada em evidências e empatia, que coloca sempre em primeiro plano o bem-estar da mãe e do bebê. Que ele seja um guia valioso em sua jornada pelo complexo mundo dos medicamentos na gestação, capacitando-o a tomar decisões conscientes e impactantes em benefício da saúde de suas pacientes.

Desejamos uma boa leitura e que este conhecimento se traduza em cuidados ainda mais compassivos e eficazes para todas as gestantes que cruzarem o seu caminho.

Prof. Dr. Luciano de Oliveira Siqueira
Universidade de Passo Fundo

Capítulo 1

Mudanças fisiológicas gestacionais e sua relação com a farmacocinética dos fármacos

Maria Eduarda Andres | Luíza Ramos Colpo | Gabriela Hoffmann | Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá as principais mudanças fisiológicas gestacionais e seu impacto nos processos farmacocinéticos de:

- Absorção;
- Distribuição;
- Biotransformação;
- Excreção.

Introdução

O período gestacional induz no organismo feminino uma série de mudanças anatômicas e, sobretudo, fisiológicas que desencadeiam sinais e sintomas, os quais podem ser de difícil distinção entre a normalidade e o patológico. Com isso, a compreensão dessas alterações

sistêmicas auxilia o pré-natalista na orientação materna quanto às transformações do seu corpo (Ramos *et al.*, 2023). Ademais, o comportamento fisiológico distinto na fase gravídica afeta primordialmente a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos – o primeiro processo inclui as etapas de absorção, distribuição, biotransformação e excreção; enquanto o segundo diz respeito aos mecanismos de ação e de efeito. Desse modo, é necessário considerar tais fatores para a escolha dos fármacos e, essencialmente, das doses adequadas para as pacientes gestantes.

Assim, alterações fisiológicas, tais como retardo de esvaziamento gástrico, diminuição da motilidade intestinal, diminuição relativa de proteínas plasmáticas, alterações de metabolismo hepático, aumento da volemia, débito cardíaco, fluxo plasmático renal, perfusão renal, filtração glomerular e diurese, influenciam diretamente o funcionamento cinético dos fármacos.

Com o fim da gravidez, as principais modificações citadas serão, quase em sua totalidade, resolvidas, voltando aos parâmetros pré-gestacionais. Nesse sentido, os médicos e profissionais de saúde devem ser criteriosos ao receitar o uso de terapias medicamentosas para as gestantes, visando sempre a eficiência do processo terapêutico, bem como a integridade da saúde materno-fetal.

A absorção dos fármacos

Essa etapa consiste na transferência do medicamento desde seu local de aplicação até a corrente sanguínea. Por meio dessa, o fármaco é distribuído aos vários tecidos e aos compartimentos orgânicos do corpo. A absorção é então intimamente associada ao fluxo sanguíneo do sítio absorptivo, à extensão e à espessura das superfícies, às formas farmacêuticas e às vias de administração escolhidas (Fuchs; Wannmacher,

2017). Ademais, esse processo também é dependente da biodisponibilidade individual de cada fármaco (porcentagem do princípio ativo que chega intacto à circulação sistêmica).

Muitas alterações fisiológicas gestacionais no trato gastrointestinal, por exemplo, afetam a biodisponibilidade dos fármacos, principalmente quando são administrados pela via oral. O estômago da gestante é deslocado pelo crescimento uterino e, com isso, seu fundo fica elevado, tornando-se levemente rotacionado para a direita e com maior pressão intragástrica. Concomitantemente, o aumento dos hormônios progesterona e motilina, somado aos fatores mecânicos citados, provoca o retardo no esvaziamento gástrico (Ramos *et al.*, 2023). Essa lentificação prejudica a velocidade absorptiva nos primeiros segmentos intestinais e pode culminar em constipação e em dilatação abdominal, causando desconfortos e episódios de náusea e vômito.

Além disso, o pH gástrico torna-se mais acidificado durante a gestação, o que diminui a ionização de ácidos fracos, como o ácido acetilsalicílico, aumentando a sua absorção. A acidificação gástrica está relacionada com o aumento da produção de gastrina, estimulada pela placenta (Tan; Tan, 2013).

O esfíncter esofágico inferior também é comprometido como resultado da ação da progesterona sob as células da sua musculatura lisa. Com a diminuição de sua tonicidade, há uma notável acentuação dos quadros de pirose e refluxo, bem como de episódios de náusea e vômito. O refluxo gastroesofágico (DRGE) é referido por 40% a 85% das gestantes. Em geral, inicia-se no primeiro trimestre e costuma manter-se durante toda a gestação, piorando progressivamente nos últimos meses, resolvendo-se após o parto (Ramos *et al.*, 2023).

A motilidade intestinal é outro processo que sofre interferências durante a fase gravídica, devido à ação da progesterona, cujo aumento frequentemente provoca constipação. Sendo essa a segunda queixa

mais comum das gestantes, em cerca de 25% a 40%, com maior prevalência no primeiro e no segundo trimestres (Ramos *et al.*, 2023). Tal condição pode causar alterações na absorção dos fármacos. Entretanto, não há evidências que confirmem essa interferência absorptiva (Kazma *et al.*, 2020).

Enquanto isso, o aumento do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo intestinal aponta para uma melhora absorptiva geral. Logo, essas informações sugerem que a lentificação na motilidade intestinal, sob aspectos amplos, tem um efeito mínimo na interferência da biodisponibilidade e no efeito terapêutico dos fármacos orais, especialmente com esquemas de repetição de dose (Kazma *et al.*, 2020).

Quanto às náuseas e aos vômitos, muito comuns durante a gestação, principalmente no primeiro trimestre, há um consenso que correlaciona a participação dos hormônios gravídicos – estrogênio, progesterona e hCG – como responsável pela intensificação desses quadros (Ramos *et al.*, 2023). Por conta da recorrência desses episódios, a quantidade do fármaco disponível para absorção é, certamente, diminuída, principalmente no uso de medicamentos orais. Assim, é recomendado que a administração dos medicamentos seja realizada no período do dia em que a gestante não apresente esses sintomas, a fim de não comprometer a eficiência do processo farmacológico.

Raramente, há a continuidade dessa condição ao longo da gestação, porém uma pequena porcentagem de mulheres pode desenvolver a hiperêmese gravídica, forma grave de náuseas e vômitos que, se não tratada, pode cursar com diversas alterações metabólicas e levar ao insucesso terapêutico, bem como, em casos graves, está associada com um maior risco de desfecho negativo da gestação, como parto prematuro ou recém-nascido de baixo peso.

Entretanto, vale ressaltar que a absorção adequada não garante biodisponibilidade, pois alguns fármacos são biotransformados no fí-

gado antes de atingirem a circulação sistêmica. Esse fenômeno denomina-se metabolismo de primeira passagem (Fuchs; Wannmacher, 2017), o qual se refere, em geral, ao metabolismo hepático.

Durante a gestação, não foram evidenciadas alterações significativas na função do fígado. Embora a alteração fisiológica da atividade de enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de medicamentos seja variada (Ramos *et al.*, 2023). Tais mudanças serão exploradas no tópico sobre biotransformação.

O sistema respiratório também sofre alterações mecânicas e funcionais importantes durante a gestação, que podem comprometer o processo de absorção dos fármacos. O aumento da concentração de estrogênios promove hipervascularização e edema na mucosa respiratória, assim como estimula a reatividade dos brônquios. Teoricamente, medicamentos inalatórios, como anti-inflamatórios esteroides usados no tratamento da asma, por exemplo, devem ser absorvidos mais rapidamente na paciente gestante. Apesar dessa preocupação teórica, no entanto, não há evidências de aumento da toxicidade com o uso desses agentes durante a gravidez (Mattison; Halbert, 2022).

Assim, destaca-se que, quando o processo absorptivo é comprometido, os efeitos farmacológicos sistêmicos podem ser retardados, ou até mesmo inexistirem, culminando em falhas no tratamento medicamentoso.

A distribuição dos fármacos

Os fármacos penetram na circulação sistêmica por administração direta ou após a absorção a partir do sítio de aplicação. Do sangue, o fármaco distribui-se para diferentes tecidos do organismo humano (Fuchs; Wannmacher, 1017). O volume de distribuição (VD) é utilizado para indicar quantitativamente a dispersão uniforme da dose sistêmica

do medicamento por todo o corpo. Trata-se de um parâmetro hipotético que mensura o volume que esse fármaco ocuparia se fosse distribuído uniformemente em uma concentração observada no plasma. Tal medida é importante para determinar a dose de ataque necessária de um medicamento para atingir a concentração terapêutica esperada (Mattison; Halbert, 2022). Destaca-se que o VD é influenciado por variáveis múltiplas, como: a lipofilia do composto, as características da membrana de transporte, a perfusão tecidual e a ligação às proteínas plasmáticas e teciduais.

Na gravidez, espera-se a diminuição da pressão arterial e da resistência periférica, assim como o aumento do volume sanguíneo, do peso e do metabolismo basal. Em consequência, após 10 a 12 semanas de gestação, o débito cardíaco aumenta (Ramos *et al.*, 2023). Esse denota a quantidade de trabalho exercida pelo coração, sendo produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico.

Ademais, o volume plasmático aumenta cerca de 40%-50% no primeiro trimestre, acentuando-se no segundo trimestre, no qual atinge seus valores máximos em torno de 30 a 34 semanas (Ramos *et al.*, 2023). Esse aumento é decorrente da ação do hormônio estrogênio sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Como consequência, há hipervolemia e diminuição da viscosidade sanguínea. Destaca-se um aumento na taxa de água corporal, que atinge cerca de 8 litros, com 60% de sua distribuição à placenta, ao feto e ao líquido amniótico, e os 40% restantes são destinados aos tecidos maternos (Koren; Pariente, 2018).

Tais alterações promovem um aumento aparente no VD dos fármacos, o que implica, no caso das substâncias hidrofílicas, na necessidade de doses iniciais e de manutenção mais altas para a obtenção da mesma concentração plasmática, quando comparada às mulheres não grávidas (Kazma *et al.*, 2020). Paralelo a isso, as concentrações de lipoproteínas, de apolipoproteínas e de lipídeos totais elevam-se no plas-

ma materno durante a gravidez, sob a influência dos estrogênios e de maior resistência à insulina. Tal condição contribui para o aumento no VD das substâncias lipofílicas também.

A diminuição da albumina materna circulante também é uma alteração fisiológica importante no que diz respeito à distribuição dos fármacos no corpo, uma vez que essa atua como reservatório e meio de transporte de vários compostos endógenos e exógenos. Essa proteína possui sítios específicos para fármacos ácidos e básicos, interagindo com eles no sangue. Consequentemente, fármacos com ligações proteicas específicas terão maiores frações livres disponíveis na corrente sanguínea.

Essas alterações podem ser clinicamente importantes para certos medicamentos, como fenitoína (utilizada no tratamento da epilepsia) e tracolimus (pomada utilizada no tratamento de dermatite atópica), pois espera-se que sua eficácia e sua toxicidade estejam relacionadas à sua concentração plasmática não ligante (Feghali; Venkataramanan; Caritis, 2015).

Desse modo, um maior VD induzido pela gravidez levará a menores concentrações de pico, e isso, teoricamente, pode afetar a obtenção de níveis terapêuticos (Koren; Pariente, 2018). Assim, uma abordagem mais completa e segura durante a gestação seria monitorar as concentrações do fármaco livre e ajustar a dosagem deste para manter a porcentagem não ligada dentro de sua faixa terapêutica.

Biotransformação

A biotransformação diz respeito às reações de metabolização dos fármacos, processo que envolve transformações químicas por meio de sistemas enzimáticos especializados, sendo o fígado o órgão responsável pela biotransformação da maior parte dessas substâncias (Fuchs;

Wannmacher, 2017). No caso de alguns medicamentos, administrados como pró-fármacos inativos, o metabolismo é necessário para ativação do composto. Para a maioria das drogas, a metabolização leva à inativação.

O intestino delgado desempenha papel crucial no metabolismo dos fármacos, porque estes, quando administrados por via oral, são absorvidos no intestino e levados ao fígado pela veia porta. As enzimas metabolizadoras de xenobióticos presentes nas células epiteliais do trato gastrointestinal são responsáveis pelo processamento metabólico inicial de muitos fármacos administrados por essa via. Esse deve ser então considerado o local inicial do metabolismo dos fármacos (Hilal-Dandan; Brunton, 2015). Logo, as alterações abortivas gestacionais também comprometem a etapa farmacocinética em análise.

A biotransformação é subdividida em vias de Fase I e Fase II. A Fase I é preparatória e envolve a modificação química do fármaco (por exemplo, oxidação, redução e hidrólise), enquanto a Fase II compreende conjugações e acetilações, que facilitam a eliminação dos fármacos e a inativação dos metabólitos potencialmente tóxicos, produzidos nas reações de Fase I (Fuchs; Wannmacher, 2017). Ambas as fases são afetadas pela gestação, o que pode resultar em alterações na concentração dos fármacos e, conseqüentemente, na sua eficácia (Pinheiro; Stika, 2020).

Dentre os diversos sistemas enzimáticos que atuam na biotransformação hepática, o mais importante é o Citocromo P450 (CYP), constituído por hemeproteínas. É subdividido em superfamílias de enzimas responsáveis pelo metabolismo oxidativo com especificidade dos fármacos, atuando, desse modo, na Fase I. Em certos casos, esse sistema pode levar à bioativação e ao aumento da toxicidade. Muitos CYPs são afetados pela gestação, embora o efeito específico da gravidez seja diferente com base em cada CYP individual (Pinheiro; Stika, 2020). Desta-

ca-se que a atuação dessas enzimas é muito variável, sendo afetada por fatores étnicos, de gênero, dietéticos, de faixas etárias e polimorfismos.

As atividades do CYP3A4, do CYP2A6, do CYP2D6 e do CYP2C9 estão todas aumentadas durante o período gravídico. Alterações na família CYP3A4, por exemplo, levam ao aumento do metabolismo de medicamentos como glibenclamida – antidiabético da classe das sulfonilureias –, nifedipino – hipotensor usado para o tratamento de doenças cardiovasculares – e indinavir – antirretroviral (Feghali; Venkataraman; Caritis, 2015).

Ademais, existem fármacos que podem ser metabolizados por múltiplos CYPs, como a sertralina – antidepressivo inibidor seletivo da recaptação da serotonina –, que é metabolizada por CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Logo, é difícil prever o efeito nos requisitos de dosagem para manter a eficácia terapêutica desse fármaco durante a gravidez (Pinheiro; Stika, 2020).

A atividade das enzimas de Fase II, incluindo a uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferase (UGTs), também é alterada durante a gravidez, com um aumento de 200% na atividade da UGT1A4 durante o primeiro e o segundo trimestres, e um aumento de 300% durante o terceiro trimestre (Feghali; Venkataraman; Caritis, 2015). As UGTs geralmente contribuem para a eliminação do fármaco ativo e para a eliminação de metabólitos farmacologicamente ativos, ou que são usados como marcadores da atividade do Citocromo P450 (Isoherranen; Thummel, 2013). Destaca-se a participação dessas enzimas no metabolismo de vários medicamentos comumente utilizados, como a lamotrigina – antiepilético –, o labetalol – anti-hipertensivo –, a morfina – analgésico da classe dos opioides – e outros narcóticos.

A depuração é um dos principais parâmetros farmacocinéticos de um medicamento; essa descreve a eficiência da eliminação deste da circulação sistêmica. É definida como o volume de sangue depurado do

fármaco por unidade de tempo. Deve ser considerada durante o planejamento de um esquema racional da administração do fármaco. Desse modo, os fármacos que não são amplamente metabolizados permanecem no organismo por mais tempo, possuindo, então, meias-vidas de eliminação mais longas. Em síntese, as alterações das atividades enzimáticas e suas substâncias de metabolização (tanto da Fase I, quando da Fase II), mencionadas anteriormente, encontram-se exemplificadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Efeitos da gravidez sob determinado sistema hepático e suas respectivas substâncias de metabolização

Enzima	Efeito da gravidez na metabolização	Exemplos de fármacos e substâncias
CYP1A2	Diminuída	Paracetamol, propranolol, cafeína, clozapina
CYP2B6	Aumentada	Metadona, sertralina, efavirenz
CYP2C8	Aumentada	Verapamil, fluvastatina
CYP2C9	Aumentada	Fluoxetina, glibenclamida, AINEs, fenitoína
CYP2C19	Diminuída	Proguanil, citalopram, escitalopram, sertralina
CYP2D6	Aumentada	Metoprolol, fluoxetina, citalopram, codeína, sertralina
CYP3A4	Aumentada	Glibenclamida, nifedipino, indinavir, citalopram, darunavir
CYP3A4/5	Aumentada	Midazolam, cortisol, nifedipina, sertralina
UGTs	Aumentada	Morfina, lamotrigina, labetalol 

Fonte: adaptado de Feghali, Venkataramanan e Caritis (2015), Pariente (2016) e Pinheiro e Stika (2020).

Em geral, o médico deseja manter a concentração do medicamento em equilíbrio dentro da janela terapêutica associada à eficácia e ao mínimo de efeitos tóxicos de uma determinada substância. Se a concen-

tração desejada do fármaco em equilíbrio no plasma ou no sangue for conhecida, a taxa de depuração da substância determinará a frequência com que o fármaco deverá ser administrado (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

Assim, as alterações no processo de biotransformação dos medicamentos implicam ajustes nas dosagens. Para fármacos com uma janela terapêutica estreita, uma depuração aumentada durante a gravidez pode levar a concentrações subterapêuticas e piorar o controle da doença. De outro modo, para evitar o aumento da toxicidade, as doses do medicamento podem necessitar de ajustes no período pós-parto, quando as alterações na atividade das enzimas metabólicas relacionadas à gravidez desaparecem (Feghali; Venkataramanan; Caritis, 2015).

A excreção dos fármacos

Excreção é o processo que diz respeito à remoção dos compostos do organismo para o meio externo, sem qualquer alteração – na forma ativa – ou a partir da conversão em metabólitos. Com exceção dos pulmões, os órgãos excretores eliminam de maneira mais eficaz os compostos polares do que as substâncias altamente lipossolúveis. Por essa razão, os fármacos lipossolúveis não são facilmente eliminados até que sejam metabolizados em compostos mais polares (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

Os fármacos podem ser excretados na forma ativa, através dos sítios emunctórios, que incluem: fezes, lágrimas, saliva, suor, secreção biliar, leite materno, pulmões e rins. O fígado também excreta fármacos ativos por meio da bile, quando esta é liberada no lúmen intestinal, no qual pode ser eliminada pelas fezes ou reabsorvida pelo circuito entero-hepático.

Os rins excretam fármacos intactos, na forma ativa, ou metabólitos ativos e inativos, sendo o órgão mais importante para a excreção dos fármacos e seus metabólitos. Para a eliminação destes pela urina, ocorrem três processos independentes: a filtração glomerular, a secreção tubular ativa e a reabsorção tubular passiva. A quantidade do fármaco que chega ao lúmen tubular por filtração depende da taxa de filtração glomerular e da extensão da ligação plasmática do fármaco. Apenas a fração livre é filtrada (Hilal-Dandan; Brunton, 2015). Durante a gestação, há hipertrofia renal, bem como aumenta-se o fluxo plasmático nesse órgão. Observam-se, também, a potencialização na vascularização e a diminuição da resistência vascular, o que acarreta um crescimento de 60% a 80% no fluxo sanguíneo renal e, conseqüentemente, implica um aumento de 40% a 50% na filtração glomerular - 25% no primeiro trimestre e até 50% no início do segundo trimestre (Ramos *et al.*, 2023). Além disso, destaca-se que a reabsorção de sódio e água se encontra ampliada, promovendo, portanto, uma retenção líquida que ajuda a sustentar o acréscimo do volume plasmático.

Tais modificações fisiológicas propiciam condições clínicas gestacionais comuns, como: perda de nutrientes (aminoácidos e vitaminas hidrossolúveis), glicosúria (pela menor capacidade de reabsorção glomerular de glicose), hipercalcúria e diminuição das concentrações plasmáticas de ureia e creatinina, por exemplo. Diante disso, há uma alteração significativa na depuração renal de muitos medicamentos (Ramos *et al.*, 2023). Ao mesmo tempo, há a potencialização da excreção urinária de proteína e de albumina, mediada pelo aumento da taxa de filtração glomerular e por alterações na seletividade de carga da membrana glomerular (Tan; Tan, 2013).

Logo, essa depuração aumentada pode resultar na redução da concentração dos medicamentos e seus metabólitos. Por exemplo, a depuração da Cefuroxima - antibiótico da classe das cefalosporinas, com

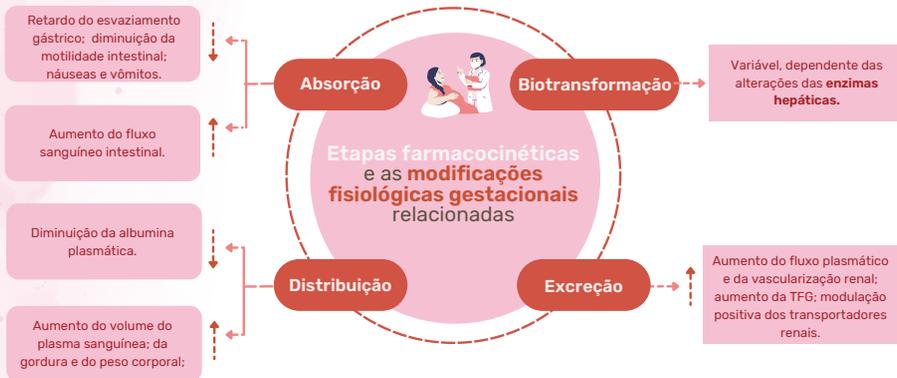
ação bactericida – aumenta de 198 ± 27 mL/min no estado não gestante para 282 ± 34 mL/min na gravidez (Pinheiro; Stika, 2020). Destaca-se que tal mudança provoca uma diminuição na meia-vida desse fármaco.

Ademais, alguns transportadores renais (responsáveis pela reabsorção ativa do fármaco do lúmen tubular para a circulação sistêmica) também são regulados positivamente durante a gestação, como os transportadores de cátions orgânicos e de ânions orgânicos. Para alguns medicamentos, isso significa um aumento líquido na secreção renal, o que contribui para a elevação das taxas de depuração (Pinheiro; Stika, 2020).

Apesar do aumento uniforme da taxa de filtração glomerular durante a gravidez, as diferenças no transporte tubular renal (secreção ou reabsorção) podem resultar em efeitos diferentes dos fármacos depurados pelos rins. Especificamente, a depuração do lítio – usado no tratamento de transtorno de bipolaridade, por exemplo – é dobrada durante o terceiro trimestre em comparação com a pré-concepção (Koren; Pariente, 2018).

Após o parto, em poucas semanas, todos esses parâmetros referentes à fisiologia e à anatomia renal voltam aos níveis normais pré-gestacionais. Logo, a compreensão acerca dos fatores mencionados é de extrema importância para o manejo das condições clínicas das grávidas, com maior segurança e assertividade na terapêutica de escolha, no que diz respeito às escolhas dos fármacos, das suas doses e dos intervalos adequados, possibilitando, dessa maneira, a atenuação do risco de intoxicações medicamentosas, bem como de consequentes complicações salutares do binômio materno-fetal.

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1:** Qual das alterações fisiológicas gestacionais abaixo **não** culmina com a acentuação dos sintomas de náuseas e vômitos, que comprometem a absorção dos fármacos?

- a) Lentificação do esvaziamento gástrico;
- b) Diminuição do tônus do esfíncter esofágico inferior;
- c) Diminuição da motilidade intestinal;
- d) Influência de hormônios gravídicos.

 **QUESTÃO 2:** São modificações fisiológicas esperadas na mulher grávida e implicam alterações no volume de distribuição dos fármacos, **exceto**:

- a) Aumento do volume plasmático;
- b) Diminuição do percentual de gordura corporal;
- c) Diminuição da taxa de albumina circulante;
- d) Aumento do percentual de água corporal.



QUESTÃO 3: Assinale a alternativa cuja assertiva sobre o processo de biotransformação é **verdadeira**:

- a) As alterações fisiológicas induzidas pela gestação afetam apenas as fases iniciais da metabolização dos fármacos, uma vez que as transformações ditas sintéticas, de Fase II, são realizadas pelas enzimas UGTs, e essas permanecem inalteradas.
- b) O principal sistema enzimático hepático que atua na metabolização dos fármacos é o “Citocromo P450”, e esse não é afetado durante o período gestacional.
- c) Existem medicamentos que podem ser metabolizados por múltiplos CYPs, por exemplo a sertralina. Assim, torna-se mais fácil prever o efeito nos requisitos de dosagem para manter a sua eficácia terapêutica durante a gravidez.
- d) A metabolização é subdividida em vias de Fase I e Fase II. A primeira diz respeito às modificações químicas da droga (com destaque para a oxidação) e a segunda, ou sintética, compreende as conjugações e acetilações. As alterações fisiológicas gestacionais interferem nas suas etapas.



QUESTÃO 4: São alterações fisiológicas gestacionais que comprometem o processo de excreção dos fármacos, **exceto**:

- a) Vascularização renal diminuída;
- b) Hipertrofia renal;
- c) Aumento da taxa de filtração glomerular;
- d) Modulação positiva dos transportadores renais.

Referências

CUNNINGHAM, F. G. *Obstetrícia de Williams*. Porto Alegre: Grupo A, 2021. E-book. ISBN 9786558040064. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558040064/>. Acesso em: 11 abr. 2023.

FEGHALI, M.; VENKATARAMANAN, R.; CARITIS, S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Seminars in Perinatology*, v. 39, n. 7, p. 512-519, nov. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000515000944?via%3Dihub>. Acesso em: 11 abr. 2023.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia clínica e terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. E-book. ISBN 9788527731324. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731324/>. Acesso em: 11 abr. 2023.

HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L. *Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman*. Porto Alegre: Grupo A, 2015. E-book. ISBN 9788580555066. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555066/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

ISOHERRANEN, N.; THUMMEL, K. E. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metabolism & Disposition*, v. 41, n. 2, p. 256-262, 2013. DOI:10.1124/dmd.112.050245.

KAZMA, J. M.; VAN DEN ANKER, J.; ALLEGAERT, K.; DALLMANN, A.; AHMADZIA, H. K. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, v. 47, n. 4, p. 271-285, Aug. 2020. DOI: 10.1007/s10928-020-09677-1.

KOREN, G.; PARIENTE, G. Pregnancy- Associated Changes in Pharmacokinetics and their Clinical Implications. *Pharmaceutical Research*, v. 35, article number 61, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2352-2>. Acesso em: 11 abr. 2023.

MATTISON, D.; HALBERT, L.-A. *Clinical pharmacology during pregnancy*. 2. ed. Academic Press, 2022. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=PEsiEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=KDxtaddcBD&sig=zNuLgyYelyTE-MvJSCVA7Tv0R8I&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 11 abr. 2023.

PARIENTE, G.; LEIBSON, T.; CARLS, A.; ADAMS-WEBBER, T.; ITO, S.; KOREN, G. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review. *PLoS Medicine*, v. 13, n. 11, e1002160, 2016. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002160.

PINHEIRO, E. A.; STIKA, C. S. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. *Seminars in Perinatology*, v. 44, n. 3, p. 151221, Apr. 2020. DOI: 10.1016/j.semperi.2020.151221.

TAN, E. K.; TAN, E. L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, v. 27, n. 6, p. 791-802, 2013. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001.

RAMOS, J. G. L. *et al. Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

ZUGAIB, M.; FRANCISCO, R. P. V. *Zugaib obstetrícia*. 4. ed. Barueri: Manole, 2020. E-book. ISBN 9788520458105. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520458105/>. Acesso em: 11 abr. 2023.

Capítulo 2

Vitaminas, ferro e suplementação na gestação: vitaminas, minerais, ômega 3

Isabeli Miozzo Petry | Maria Eduarda Andres | Luíza Ramos Colpo |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- Introdução à suplementação na gestação;
- Suplementação de vitaminas;
- Suplementação de minerais;
- Suplementação de ômega 3.

Introdução

A gestação é um período de grande impacto no organismo da mulher, exigindo mudanças comportamentais em relação à alimentação e à qualidade de macro e micronutrientes ingeridos, os quais irão beneficiar as demandas fisiológicas e garantir o bem-estar e o desenvolvimento fetal, além de prevenir o aparecimento de doenças como diabetes gestacional, hipertensão e outras (Farias *et al.*, 2020).

Os micronutrientes, apesar de serem necessários em quantidades pequenas, têm extrema importância para o bom funcionamento do organismo. Eles são divididos em vitaminas (A, D, E, C, ácido fólico) e

minerais (ferro, zinco, iodo, cobre, selênio e cálcio). O ômega 3 é um macronutriente lipídico que vem ganhando destaque em relação aos benefícios do uso durante a gestação (Korkes *et al.*, 2020).

A deficiência de múltiplos micronutrientes é uma realidade em muitos países, principalmente nos de baixa renda como o Brasil. Muitas vezes, ela é subestimada pela limitação de custos para realização de rastreio nesses locais. Assim, podem ser realizadas estimativas populacionais que ajudam na busca de correção do problema (Korkes *et al.*, 2020).

A suplementação durante a gravidez deve ser feita com cautela, visto que o excesso de vitaminas e de minerais pode causar estresse oxidativo no ambiente placentário, e muitos micronutrientes podem ter suas doses supridas através da alimentação adequada (Ramos *et al.*, 2023).

Vitaminas

➤ Ácido fólico

O ácido fólico (vitamina B9) é a forma sintética do folato, uma vitamina solúvel existente em alguns alimentos e que depende de vários fatores para adequada absorção. Promove regulação gênica e estimula proliferação celular nos neurônios responsáveis pelo fechamento neural ou naqueles envolvidos na expressão de genes que controlam esse processo (Ramos *et al.*, 2023).

A suplementação de ácido fólico no início da gestação pode reduzir o risco de defeitos do tubo neural quando for prescrita desde o período pré-concepcional até o final do primeiro trimestre (Tsakiridis *et al.*, 2020). Por mais que a obrigatoriedade de fortificação de cereais com ácido fólico tenha tido significativo impacto nessa questão, con-

sidera-se que as fontes ainda não são suficientes e a suplementação é recomendada (Cunningham *et al.*, 2020).

Segundo Tsakiridis *et al.* (2020), acerca das principais diretrizes de nutrição na gravidez, a dose universalmente recomendada diária é de 0,4 a 0,8 mg. Gestantes com alto risco de gerar filhos com defeito no tubo neural, aquelas que recebem quantidade inadequada de folato na alimentação ou em uso de medicamentos antagonistas de folato são as que merecem maior atenção quanto à suplementação dessa vitamina. No entanto, deve ser feita com cautela, principalmente se administrada na forma de multivitamínicos, para evitar a ultrapassagem do limite diário necessário, o que pode ser prejudicial.

As principais fontes dietéticas de ácido fólico incluem fígado, levedura, vegetais folhosos verdes, como o espinafre, e frutas que incluem os citrinos. Além disso, existem grãos e cereais enriquecidos em ácido fólico (Baynes; Dominiczak, 2019).

▼ Vitamina D

A deficiência de vitamina D é comum em mulheres grávidas, tanto em países de alta renda quanto nos de baixa renda. Não há estudos suficientemente claros acerca do benefício da suplementação dessa vitamina. Estudos evidenciaram que a suplementação de vitamina D pode reduzir o risco de desenvolver pré-eclâmpsia em comparação com placebo ou sem vitamina D (4 ensaios, 499 mulheres; RR: 0,48, IC 95%: 0,30 a 0,79; é uma evidência de baixa certeza, rebaixada por questões de aplicabilidade). Em relação à diabetes *mellitus* gestacional (DMG), as evidências sugerem que a suplementação de vitamina D pode reduzir o risco de desenvolver a doença em comparação com placebo ou sem vitamina D (5 ensaios, 1.744 mulheres; RR: 0,50, IC 95%: 0,28 a 0,88;

porém é uma evidência de baixa qualidade, rebaixado por questões de aplicabilidade) (World Health Organization, 2020b).

Diretrizes diversas recomendam reposição de doses que variam de 200-400 UI/dia, entretanto, devido aos dados de estudos recentes, essa deve ser vista com cautela. A Organização Mundial da Saúde (OMS) não recomenda a reposição de rotina dessa vitamina na gestação. Assim, é um micronutriente que carece de maiores estudos que permitam sua recomendação adequada no período gestacional, pois atualmente esta se baseia em evidências fracas (Korkes *et al.*, 2020).

Para mulheres grávidas com suspeita de deficiência, suplementos de vitamina D podem ser administrados, com ingestão recomendada de nutrientes (RNI) de 200 UI (5 µg) por dia (1,4). Isso pode incluir mulheres em populações em que a exposição ao sol é limitada (World Health Organization, 2020b).

A ingestão pode ser obtida através de leite e alimentos enriquecidos em vitamina D. Além disso, óleo de peixe, carne bovina, gema de ovo e fígado são boas fontes do micronutriente (Baynes; Dominiczak, 2019).

↘ Vitamina A

A falta de vitamina A tem grande importância clínica, pois pode causar um quadro de cegueira noturna e atinge 15% da população gestacional mundial (cerca de 19 milhões de pacientes), especialmente nos países de baixa renda (Korkes *et al.*, 2020). A deficiência de vitamina A torna-se um problema grave de saúde pública se $\geq 5\%$ de mulheres em uma população tiver um histórico de cegueira noturna na sua gestação mais recente, no período de 3-5 anos, que terminou com um nado-vivo, ou se $\geq 20\%$ das gestantes tiverem um nível de retinol sérico $< 0,70$ µmol/L. Envolve também a estimativa da prevalência de deficiência

numa população, usando indicadores específicos bioquímicos e clínicos da situação da vitamina A (World Health Organization, 2020a).

Existem evidências de que recém-nascidos de mães com deficiência dessa vitamina e que receberam suplementação durante a gestação tiveram desempenho escolar melhorado. Entretanto, altas doses do suplemento parecem ser teratogênicas. Assim, a OMS defende que seu consumo seja baseado na alimentação adequada e que a suplementação seja restrita a populações comprovadamente deficientes, destacando a segurança incerta para doses superiores a 25.000 UI. A suplementação de vitamina A só é recomendada para gestantes mulheres em áreas em que a sua deficiência é um grave problema de saúde pública, para prevenir a cegueira noturna (Tsakiridis *et al.*, 2020).

O betacaroteno é o pigmento vegetal pró-vitâmico da vitamina A e pode ser obtido em vegetais verde-escuros e amarelos, além dos tomates. Todas as formas de vitamina A oriundas da dieta são convertidas em retinol. Leite, gema de ovo, fígado, óleo de peixe e manteiga são boas fontes de retinol (Baynes; Dominiczak, 2019).

↘ Vitamina C

É um elemento extremamente importante, pois é uma vitamina hidrossolúvel não produzida endogenamente. Além disso, é essencial para correta absorção do ferro e formação de colágeno. Sua baixa absorção parece estar associada a anemia e doença isquêmica de placenta (Tsakiridis *et al.*, 2020). Recomenda-se ingestão de 80 a 85 mg por dia, quantidade esta que pode ser obtida com facilidade através de dieta, não sendo necessária suplementação para melhorar os resultados maternos e perinatais, segundo a OMS (Cunningham *et al.*, 2020; Tsakiridis *et al.*, 2020).

As principais fontes dietéticas de vitamina C incluem os citrinos, frutos de bagas, pimentões e tomates (Baynes; Dominiczak, 2019).

↘ Vitamina E

É uma vitamina lipossolúvel cuja insuficiência pré-natal pode levar a complicações materno-fetais, principalmente se associada a quantidades excessivas de suplementação de ferro. Evidências recentes parecem associar sua suplementação com melhora de controle glicêmico e perfil lipídico em pacientes com diabetes *mellitus* gestacional (DMG) (Tsakiridis *et al.*, 2020). No entanto, seu papel na gravidez humana tem sido difícil de rastrear. Estudos feitos com embriões de peixe-zebra deficientes em vitamina E parecem relacionar sua carência com malformação embrionária e neurogênese anormal, com provável efeito semelhante em humanos (Traber, 2021).

A OMS afirma que não existem benefícios de suplementação dessa vitamina na gestação, visto que não há evidências confiáveis e concretas que suportem a recomendação (Tsakiridis *et al.*, 2020).

As fontes naturais ricas em vitamina E são os frutos secos, os vegetais verde-escuros e os óleos vegetais (Baynes; Dominiczak, 2019).

Minerais

↘ Ferro

Durante a gestação, as necessidades de ferro aumentam gradualmente ao longo dos nove meses, devido aos altos níveis de hemoglobina exigidos para a mãe e o feto, e o pico da hemodiluição ocorre entre 24 e 32 semanas de gestação (Ramos *et al.*, 2023). Além de garantir a síntese de hemoglobina materna, o ferro também é de extrema impor-

tância na manutenção fetal intrauterina e na construção das reservas durante a primeira infância (Zhang; Lu; Jin, 2022).

A deficiência de ferro é a mais grave e prevalente na gravidez, sendo responsável por cerca de 120.000 mortes maternas por ano (Njiru *et al.*, 2022). Essa condição também está relacionada a outros desfechos negativos durante a gestação, como prematuridade, restrição de crescimento intrauterino e aumento de doenças maternas como anemia materna e sepse puerperal (Zhang; Lu; Jin, 2022). Para evitar tais desfechos, é recomendado que toda mulher que deseja gestar passe por investigação de anemia pré-concepcional, para que a correção seja feita através de dieta ou suplementação (Ramos *et al.*, 2023).

Para a Organização Mundial da Saúde, a dose diária de ferro elementar é de 30 a 60 mg após a 12^a semana de gestação, podendo variar de acordo com programas nacionais. Para a Anvisa, a recomendação é de 27 mg por dia (Korkes *et al.*, 2020). Em gestantes com grande estrutura corporal, gestação múltipla, níveis reduzidos de hemoglobina ou que tenham iniciado tarde a suplementação, há benefícios em suplementação de 60 a 100 mg por dia (Cunningham *et al.*, 2020). A suplementação oral intermitente de ferro e ácido fólico com 120 mg de ferro elementar e 2.800 microgramas (2,8 mg) de ácido fólico uma vez por semana é recomendada para mulheres grávidas para melhorar a saúde materna e neonatal, se o ferro diário não for aceitável devido aos efeitos colaterais, e em populações com prevalência de anemia entre mulheres grávidas inferior a 20% (World Health Organization, 2020a).

Em locais onde a anemia em mulheres grávidas é um grave problema de saúde pública (ou seja, onde pelo menos 40% de mulheres grávidas têm uma concentração de hemoglobina [Hb] no sangue < 11,0 g/L), uma dose diária de 60 mg de ferro elementar é preferível a uma dose mais baixa (World Health Organization, 2020a).

No primeiro e no terceiro trimestres, o limiar de Hb para diagnóstico de anemia é de 11,0 g/L; no segundo trimestre, o limiar é de 10,5 g/L (50). Complementarmente à determinação de hemoglobina, a análise de biomarcadores do metabolismo do ferro, como ferro, transferrina e ferritina, é recomendada (Ramos *et al.*, 2023).

Se uma mulher for diagnosticada com anemia durante a gravidez, seu ferro elementar diário deve ser aumentado para 120 mg, até que sua concentração de Hb volte ao normal (Hb 11,0 g/L ou mais). A partir disso, ela pode retomar a dose diária padrão de ferro pré-natal para prevenir a recorrência da anemia (Ramos *et al.*, 2023).

A comunicação efetiva com gestantes sobre dieta e alimentação saudável, que inclui o fornecimento de informações sobre fontes alimentares de vitaminas e minerais e diversidade alimentar, é parte integrante da prevenção da anemia e do fornecimento de um pré-natal de qualidade (Ramos *et al.*, 2023). As estratégias de comunicação eficazes são vitais para melhorar a aceitabilidade e a adesão a esquemas de suplementação. As partes interessadas podem precisar considerar maneiras de lembrar as mulheres grávidas de tomar seus suplementos e de ajudá-las a gerenciar os efeitos colaterais associados (Ramos *et al.*, 2023).

Em áreas com infecções endêmicas que podem causar anemia por perda de sangue, aumento dos glóbulos vermelhos, destruição ou diminuição da produção de glóbulos vermelhos, como malária e ancilostomose, medidas devem ser tomadas para prevenir, diagnosticar e tratar essas infecções. Os suplementos orais estão disponíveis em cápsulas ou comprimidos (incluindo comprimidos solúveis e comprimidos de liberação modificada) (Ramos *et al.*, 2023).

A ingestão natural pode ser adquirida através de vísceras, aves, peixes e ostras, gemas de ovo, figos e tâmaras secas, feijões secos e alguns vegetais verdes. As carnes e o ácido ascórbico aumentam a absorção, enquanto a fibra vegetal diminui (Baynes; Dominiczak, 2019).

↘ Cálcio

O cálcio é um mineral essencial para diversos processos fisiológicos que ocorrem durante a gestação, como contração muscular, regulação enzimática e coagulação sanguínea. Sua taxa de absorção está aumentada devido a diversos fatores associados nesse período, como alterações em hormônios e vitaminas responsáveis pela absorção desse nutriente, a exemplo de vitamina D, estrogênio, lactogênio e prolactina. A sua deficiência pode levar a situações graves, como pré-eclâmpsia (PE), abortamento e prematuridade (Farias *et al.*, 2020). A taxa de absorção intestinal aumenta gradualmente a partir do segundo semestre (27%), passando para 54% entre 16 e 20 semanas, chegando na 40ª semana com 42% de aumento. Esse processo também leva ao aumento da taxa de filtração glomerular e do *turnover* do cálcio urinário (Farias *et al.*, 2020).

Estudos apontam que a suplementação pode levar à diminuição da incidência de pré-eclâmpsia em regiões com baixa ingestão e em pacientes com risco de desenvolver pré-eclâmpsia. Além disso, a ingestão diminui a mobilização intracelular e evita contração da musculatura lisa arteriolar, com conseqüente diminuição de níveis pressóricos (Korkes *et al.*, 2020).

A OMS recomenda ingestão mínima diária de 900 mg e suplementação com 1,5-2,0 g/dia a partir da 20ª semana. No entanto, essas diretrizes não são amplamente implementadas devido ao custo e à logística, que dificultam o esquema pela alta dose (Gomes *et al.*, 2022). No Brasil, a ingestão de cálcio em mulheres em idade reprodutiva gira em torno de 500 mg, de modo que a suplementação é benéfica à nossa população (Korkes *et al.*, 2020).

IMPORTANTE

Devemos ficar atentos à interação dos minerais cálcio e zinco na redução da absorção de ferro.

Em populações com baixa ingestão dietética de cálcio, o consumo diário (1,5-2,0 g de cálcio elementar oral) é recomendado para mulheres grávidas para reduzir o risco de pré-eclâmpsia. Essa recomendação é consistente com as recomendações da OMS de 2011 para prevenção e tratamento de pré-eclâmpsia e eclâmpsia (recomendação forte, evidência de qualidade moderada) (World Health Organization, 2020a).

O aconselhamento dietético de mulheres grávidas deve promover a ingestão adequada por meio de alimentos ricos em cálcio disponíveis. O esquema sugerido para a suplementação de cálcio é de 1,5 a 2 g por dia, com a dose total dividida em três administrações, preferencialmente tomadas durante as refeições. Dividir a dose de cálcio pode melhorar a aceitabilidade. No entanto, deve-se ter atenção, pois podem ocorrer interações negativas entre suplementos de ferro e cálcio. Assim, os dois nutrientes devem preferencialmente ser administrados com várias horas de intervalo e nunca concomitantemente. Como não há evidências claras sobre o momento do início da suplementação de cálcio, pode-se iniciar a suplementação na primeira visita do pré-natal (World Health Organization, 2020a). As principais fontes dietéticas incluem leite e produtos lácteos, assim como alguns vegetais (Baynes; Dominiczak, 2019).

↘ Zinco

O zinco é um íon metálico com papel muito importante para o sistema nervoso e participa da neurogênese impactando no desenvolvimento cognitivo e mantendo o cérebro apto. Estudos sugerem que a passagem transplacentária desse mineral é limitada. Sua deficiência parece estar relacionada a complicações no parto, desnutrição grave e nascimento pré-termo, com desenvolvimento inadequado (Farias *et al.*, 2020). Entretanto, uma revisão sistemática (Carducci; Keats; Bhutta, 2021) da Cochrane demonstrou que não há evidências suficientes que justifiquem a suplementação durante a gravidez e a medida mais adequada em áreas de baixa renda é o investimento na qualidade nutricional da gestante, que a beneficia mais do que o uso da suplementação. As fontes naturais de zinco incluem ostras, carne vermelha, aves, feijões e nozes (Baynes; Dominiczak, 2019).

↘ Magnésio

O magnésio tem papel muito importante no nosso metabolismo, tendo participação em mais de 600 reações enzimáticas que integram síntese proteica, funções mitocondriais, atividade neuromuscular, crescimento ósseo e competência do sistema imune (Fanni *et al.*, 2021). Sua deficiência tem sido associada a diversos riscos, como câibras, síndromes hipertensivas, especialmente pré-eclâmpsia e parto prematuro. O uso do sulfato de magnésio como anticonvulsivante profilático na pré-eclâmpsia grave comprovadamente melhorou a saúde materna e provou ser um agente protetor no parto prematuro nesse caso (Farias *et al.*, 2020). A ingestão ideal durante a gravidez é de 360 a 400 mg/dia, no entanto, não há evidências suficientes que apoiem a suplementação oral desse mineral durante a gestação. Muitos alimentos contêm magnésio, incluindo nozes, grãos não refinados e produtos de grãos, peixes,

frutos do mar, legumes, bagas, banana, café e bebidas com cacau (Fanni *et al.*, 2021).

↘ Iodo

É um micronutriente que participa da biossíntese dos hormônios tireoidianos, responsáveis pelo crescimento, pelo metabolismo e pelo desenvolvimento fetal. Em mulheres grávidas, as necessidades aumentam para 220 µg/dia, devido à demanda crescente. Sua deficiência no feto pode causar danos neurológicos irreversíveis com estado permanente de deficiência e atraso mental (Farias *et al.*, 2020). O sal brasileiro é iodado em quantidades de 15 a 4 µg por grama de sal. Assim, a quantidade necessária na gestação é atingida plenamente quase sempre através da alimentação (Korkes *et al.*, 2020). Suas fontes dietéticas incluem peixes marinhos e frutos do mar (moluscos e crustáceos) em níveis mais altos, porém também pode ser encontrado em peixes de água doce, carnes, produtos lácteos, legumes, frutas e vegetais (Baynes; Dominiczak, 2019) (Figura 2).

IMPORTANTE

A Anvisa orienta a suplementação de iodo apenas se for necessária. Porém, deve ser avaliada e não deve ser feita rotineiramente.

↘ Ômega 3

Os ácidos graxos são uma classe de lipídeos muito estudada atualmente. Aqueles que possuem dupla ligação junto ao grupo metila terminal e primeira ligação dupla no carbono de número 3 a partir do

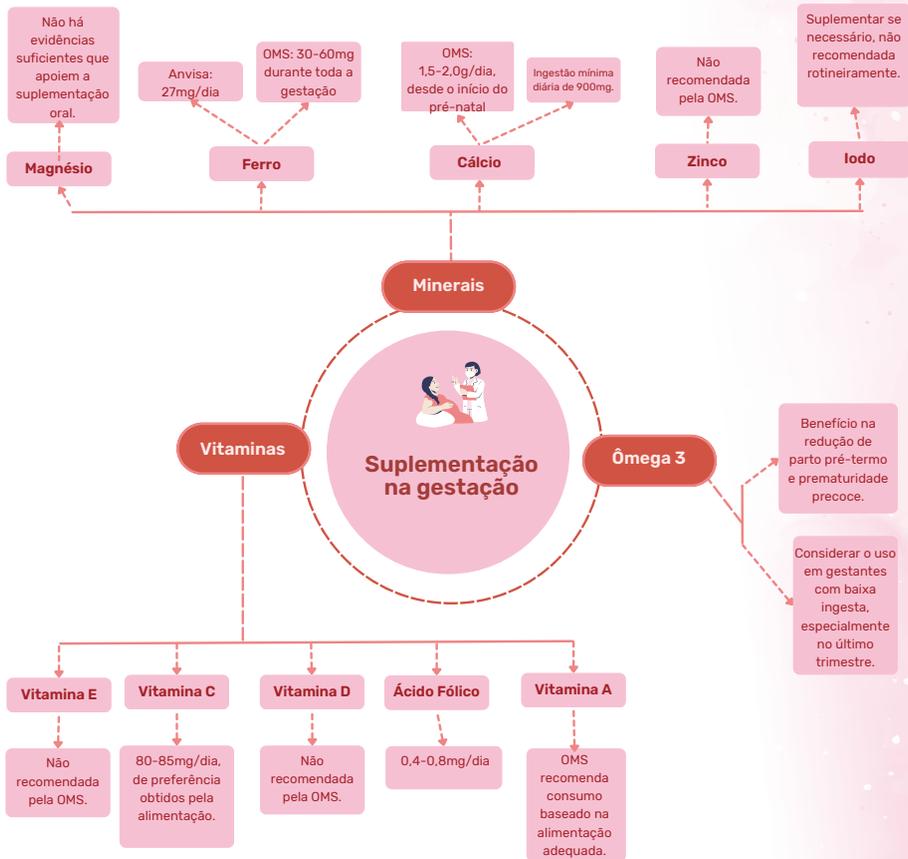
radical metila são os chamados de Ômega 3. Existem três tipos mais importantes para o ser humano: o ácido alfa-linolênico (AAL), ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosaexaenoico (DHA) (Korkes *et al.*, 2020).

DHA e EPA são ácidos graxos essenciais, ou seja, devem ser obtidos a partir da alimentação, pois não são sintetizados pelo organismo. Podem ser encontrados em peixes e algas. O AAL é um substrato essencial para síntese dos outros dois, sendo concentrado em alimentos e óleos de origem vegetal. São essenciais para o desenvolvimento cerebral e da retina, além de estarem envolvidos na neurogênese e na neurotransmissão e serem antioxidantes (Korkes *et al.*, 2020).

No Brasil, a Associação Brasileira de Nutrologia (Abran) recomenda a suplementação gestacional, tendo em vista a dificuldade de ingestão suficiente através da alimentação. A Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) também recomenda considerar o uso em gestantes com baixa ingestão, especialmente no último trimestre (Korkes *et al.*, 2020). Embora muitas revisões sistemáticas considerem os dados limitados, existem evidências recentes que demonstram o benefício na redução de parto pré-termo e prematuridade precoce, indicando que a orientação para a suplementação é necessária (Korkes *et al.*, 2020).

As principais fontes dietéticas são peixes, mariscos, fitoplânctons, vegetais folhosos e alguns óleos vegetais, como de oliva, açafrão, milho, girassol e soja (Baynes; Dominiczak, 2019).

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1 (UFC):** Sobre as recomendações especiais para o cuidado das mulheres a respeito da suplementação do ferro, é correto afirmar que:

- a) As gestantes devem ser suplementadas com ácido fólico no período pré-concepção e apenas durante o primeiro trimestre da gestação para a prevenção da anemia.
- b) A recomendação de ingestão é de 10 µg de ácido fólico todos os dias. Essa quantidade deve ser consumida pelo menos 30 dias antes da data em que se planeja engravidar até o final da gestação.
- c) Com o objetivo de repor as reservas corporais maternas, todas as mulheres até o primeiro mês pós-parto devem ser suplementadas apenas com ferro, exceto as que por algum motivo estejam impossibilitadas de amamentar.
- d) A suplementação de ferro não é recomendada nos casos de abortos.
- e) Apesar de normalmente ser o medicamento de escolha, o sulfato ferroso possui como limitantes as intercorrências gastrointestinais (vômitos, diarreia, constipação intestinal, fezes escuras e cólicas).

 **QUESTÃO 2:** Qual a recomendação atual acerca da suplementação de ômega 3 na gestação?

- a) Não existem dados suficientes que demonstrem o benefício na redução de parto pré-termo e prematuridade precoce.
- b) É recomendada para gestantes com baixa ingestão, especialmente a partir do 3º trimestre.

- c) DHA e EPA são ácidos graxos essenciais, ou seja, não precisam ser obtidos a partir da alimentação, pois são moléculas sintetizadas naturalmente pelo organismo.
- d) O ômega 3 não está envolvido em processos de formação do sistema nervoso central.



QUESTÃO 3 (CETREDE): Durante o período gestacional, a concentração de ácido fólico (vitamina B9) diminui devido à expansão do volume plasmático. Essa vitamina tem como principal função prevenir a malformação do tubo neural no feto. Essas malformações são caracterizadas por deformações como anencefalia, espinha bífida e meningocele. A dose diária recomendada para suplementação do ácido fólico em gestantes é de:

- a) 200 mcg
- b) 400 mcg
- c) 650 mcg
- d) 4 mg
- e) 5 mg



QUESTÃO 4: Acerca da suplementação de macro e micronutrientes durante a gestação, marque a alternativa **incorreta**:

- a) A suplementação de vitamina D não é recomendada pela OMS na gestação, pois é um micronutriente que carece de maiores estudos que permitam sua recomendação adequada no período gestacional.
- b) O sal brasileiro é iodado em quantidades de 15 a 4 µg por grama de sal e, dessa forma, a quantidade de ingestão necessária na gestação é atingida plenamente quase sempre através da alimentação.

- c) Não há benefícios no uso de ômega 3 nesse período, pois ele favorece desfechos negativos, como parto pré-termo e prematuridade precoce.
- d) No Brasil, a ingestão de cálcio das mulheres em idade reprodutiva gira em torno de 500 mg, sendo assim, a suplementação é benéfica à nossa população, já que a OMS recomenda ingestão mínima diária de 900 mg.

Referências

TSAKIRIDIS, Ioannis *et al.* Nutrition in pregnancy: a comparative review of major guidelines. *Obstetrical & Gynecological Survey*, v. 75, n. 11, p. 692-702, nov. 2020. Disponível em: [10.1097/OGX.0000000000000836](https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000836). Acesso em: 10 abr. 2023.

FARIAS, Patrícia Miranda *et al.* Minerals in Pregnancy and Their Impact on Child Growth and Development. *Molecules*, v. 25, n. 23, nov. 2020. Disponível em: [10.3390/molecules25235630](https://doi.org/10.3390/molecules25235630). Acesso em: 13 abr. 2023.

NJIRU, Haron *et al.* Effectiveness of public health education on the uptake of iron and folic acid supplements among pregnant women: a stepped wedge cluster randomised trial. *BMJ Open*, v. 12, n. 9, set. 2022. Disponível em: [10.1136/bmjopen-2022-063615](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063615). Acesso em: 10 abr. 2023.

ZHANG, Yijun; LU, Yun; JIN, Liping. Iron Metabolism and Ferroptosis in Physiological and Pathological Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 16, ago. 2022. Disponível em: [10.3390/ijms23169395](https://doi.org/10.3390/ijms23169395). Acesso em: 15 abr. 2023.

TRABER, M. G. Vitamin E: necessary nutrient for neural development and cognitive function. *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 80, n. 3, p. 319-326, abr. 2021. Disponível em: [10.1017/S0029665121000914](https://doi.org/10.1017/S0029665121000914). Acesso em: 15 abr. 2023.

RAMOS, J. G. L.; MARTINS-COSTA, S. H.; MAGALHÃES, J. A.; PASSOS, E. P.; OPPERMANN, M. L. R.; WENDER, M. C. O. *Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

KORKES, H. A.; MARQUES, E. M.; ANDRÉ, G. M.; PADOVANI, T. R. *Atualizações em obstetrícia*. São Paulo: Educ, 2020.

CUNNINGHAM, F. G.; LEVENO, K. J.; BLOOM, S. L.; DASHE, J. S.; HOFFMAN, B. L.; CASEY, B. M.; SPONG, C. Y. *Obstetrícia de Williams*. 25. ed. Porto Alegre: AMGH, 2020.

GOMES, F. *et al.* Calcium supplementation for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy: current evidence and programmatic considerations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1510, n. 1, p. 52-67, jan. 2022. Disponível em: [10.1111/nyas.14733](https://doi.org/10.1111/nyas.14733). Acesso em: 20 abr. 2023.

FANNI, Daniela *et al.* The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biological Trace Element Research*, v. 199, n. 10, p. 3647-3657, 2021. Disponível em: 10.1007/s12011-020-02513-0. Acesso em: 21 abr. 2023.

CARDUCCI, B.; KEATS, E. C.; BHUTTA, Z. A. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, n. 3, mar. 2021. Disponível em: 10.1002/14651858.CD000230.pub6. Acesso em: 23 abr. 2023.

BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. *Bioquímica médica*. 5. ed. Barcelona: Elsevier España, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. *Nutritional interventions update: multiple micronutrient supplements during pregnancy*. Geneva: World Health Organization; 2020a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. *Nutritional interventions update: vitamin D supplements during pregnancy*. Geneva: World Health Organization; 2020b.

Capítulo 3

Antibióticos

Anna Laura Ribeiro Ribas | Isabeli Miozzo Petry | Maria Eduarda Andres |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- Definição e características do uso de antibióticos;
- A farmacodinâmica e a farmacocinética das principais classes de antibióticos;
- Quais antibióticos são contraindicados ou prescritos com cautela na gestação;
- Quais antibióticos são indicados na gestação.

Introdução

Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte bacteriana. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano. As bactérias são organismos unicelulares, identificados pela primeira vez por Van Leeuwenhoek por volta de 1670, após a invenção do microscópio. Porém, somente no século XIX, com experimentos feitos por Louis Pasteur, que foi considerada a possibilidade de esses microrganismos serem causadores de processos infecciosos. Depois disso, grandes avan-

ços ocorreram nessa área, como um dos grandes marcos no tratamento das infecções bacterianas, que foi a descoberta da penicilina, por Alexander Fleming, em 1928. Após o processo de industrialização da penicilina, especialmente em consequência da Segunda Guerra Mundial, foi observado um rápido crescimento na descoberta e no desenvolvimento de novos antibióticos (Guimarães; Momesso; Pupo, 2010).

A introdução de substâncias com propriedades antibióticas é considerada uma das mais importantes descobertas da medicina (Moser *et al.*, 2019). Milhares de pessoas foram salvas em todo o mundo, fazendo com que a qualidade e a expectativa de vida aumentassem, em comparação aos índices do início do século XX (Schüler-Faccini *et al.*, 2011). Esses fármacos são eficazes no tratamento das infecções, pois são seletivamente tóxicos, ou seja, eles têm capacidade de lesar ou matar os microrganismos invasores sem prejudicar as células do hospedeiro. Na maioria das situações, a toxicidade seletiva é relativa, em vez de absoluta, exigindo que a concentração do fármaco seja cuidadosamente controlada para atingir o microrganismo enquanto ainda é tolerada pelo hospedeiro. Os critérios envolvidos na escolha do antibiótico são: a identificação do microrganismo, a suscetibilidade do organismo em relação ao fármaco, o local da infecção, a condição do paciente e a segurança do fármaco (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

Tendo em vista a vasta utilização de antibióticos em diversas situações, na gravidez não seria diferente. Aproximadamente uma em cada quatro mulheres receberá um antibiótico durante a gravidez, respondendo por quase 80% dos medicamentos prescritos em mulheres grávidas (Bookstaver *et al.*, 2015), assim, o uso de antibióticos é comum nesse período. Entretanto, na gravidez ocorrem mudanças fisiológicas que podem afetar o metabolismo e a eficácia dos fármacos, aumentar o risco de eventos adversos, bem como afetar a imunocompetência da paciente. Desse modo, dosagens mais elevadas de medicamentos ou

tempos de tratamento mais longos podem ser necessários para eliminar os microrganismos invasores nesses indivíduos (Pinheiro; Stika, 2020).

Em razão da particularidade da prescrição de antibióticos na gravidez, serão abordadas, neste capítulo, algumas das principais classes desses fármacos, como betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos), tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, quinolonas, sulfonamidas e trimetoprima, bem como suas farmacodinâmicas, farmacocinéticas e, sobretudo, aplicações ou contraindicações na gestação.

Farmacodinâmica

↘ Betalactâmicos

Os betalactâmicos – como penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos – pertencem à classe dos antibióticos inibidores da síntese da parede celular. Eles inibem a enzima transpeptidase, que catalisa a reação de transpeptidação entre as cadeias de peptidoglicano da parede celular bacteriana (Guimarães; Momesso; Pupo, 2010).

↘ Tetraciclina

As tetraciclina – como doxiciclina, eravaciclina e minociclina – inibem a síntese de proteínas através da ligação com a subunidade 30S dos ribossomos (Guimarães; Momesso; Pupo, 2010), impedindo que o RNA transportador (RNAt) se ligue ao complexo RNA mensageiro (RNAm)-ribossoma, inibindo, assim, a síntese de proteínas da bactéria (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

↘ Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos – como amicacina, gentamicina e neomicina – são agentes que possuem um grupo amino básico e uma unidade de açúcar. Eles apresentam efeito bactericida por se ligarem especificamente à subunidade 30S dos ribossomos bacterianos, impedindo o movimento do ribossomo ao longo do mRNA e, conseqüentemente, interrompendo a síntese de proteínas (Guimarães; Momesso; Pupo, 2010). Os antimicrobianos que interrompem a síntese proteica em geral são bacteriostáticos; os aminoglicosídeos são os únicos a atuarem como bactericidas (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

↘ Macrolídeos

Os macrolídeos – como eritromicina, azitromicina e claritromicina – são agentes bacteriostáticos, que atuam pela ligação com o RNA ribossomal 23S da subunidade 50S, interferindo na elongação da cadeia peptídica durante a translação e bloqueando a biossíntese de proteínas bacterianas (Guimarães; Momesso; Pupo, 2010). Geralmente, são considerados bacteriostáticos, os macrolídeos podem ser bactericidas em dosagens mais elevadas (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

↘ Quinolonas

As quinolonas – como ciprofloxacina, levofloxacina e norfloxacina – entram na bactéria através de canais de porina e exibem efeitos antimicrobianos na DNA-girase (topoisomerase bacteriana II) e topoisomerase bacteriana IV. A inibição da DNA-girase resulta em relaxamento do DNA superespiralado, promovendo quebra da fita de DNA. A inibição da topoisomerase IV impacta a estabilização cromossomal durante a divisão celular, interferindo com a separação do DNA recém-repli-

cado. Em microrganismos gram-negativos, a inibição da DNA-girase é mais significativa do que a da topoisomerase IV, ao passo que, nos gram-positivos, é o contrário (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

↘ Sulfonamidas e trimetoprima

O sulfametoxazol, uma sulfonamida, é comumente associado à trimetoprima para formar um importante antibiótico. Cada um desses fármacos bloqueia uma etapa no metabolismo do ácido fólico. O sulfametoxazol bloqueia a enzima di-hidropteroato sintetase, presente apenas nas bactérias, enquanto o trimetoprim inibe a di-hidrofolato reductase. Ambas as enzimas atuam na via de biossíntese do N⁵, N¹⁰-metilenotetrahidrofolato, importante cofator que fornece uma unidade de carbono na biossíntese de bases pirimidínicas constituintes dos ácidos nucleicos. A atuação desses fármacos é sinérgica no bloqueio de dois diferentes passos na via bioquímica de formação desse cofator essencial (Guimarães; Momesso; Pupo, 2010).

Farmacocinética

↘ Betalactâmicos

Penicilinas: há penicilinas que são administradas por vias oral, intravenosa e intramuscular. As penicilinas benzilpenicilina procaína e benzilpenicilina benzatina são administradas por via intramuscular e servem como formas de depósito, pois são absorvidas lentamente pela circulação. Em relação às de via oral, o alimento pode diminuir a absorção, por isso devem ser, preferencialmente, ingeridas em jejum. Esses fármacos se distribuem bem pelo organismo e sua excreção ocorre por via renal (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). A amoxicilina e a ampicilina podem alterar os níveis de ligação plasmática e de excreção urinária do estriol, além de interagir com os contraceptivos orais (Schüler-Faccini *et al.*, 2011).

Cefalosporinas: muitas cefalosporinas são administradas por via intravenosa ou intramuscular, devido à sua escassa absorção oral, e todas se distribuem bem nos líquidos corporais. São eliminadas nos rins (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). As cefalosporinas têm concentrações plasmáticas diminuídas na gestação, devido ao aumento da secreção tubular e/ou filtração glomerular (Bookstaver *et al.*, 2015). A ceftriaxona constitui uma exceção quanto à eliminação, pois nela é feita por meio da bile pelas fezes, podendo ser utilizada em casos de insuficiência renal (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

Carbapenêmicos: imipenem + cilastina e meropenem são administrados por via intravenosa e penetram bem nos tecidos e líquidos corporais. Além disso, são excretados por via renal (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). Contudo, é importante destacar que alterações farmacocinéticas da gestação podem diminuir as concentrações de alguns carbapenêmicos, como o imipenem (Bookstaver *et al.*, 2015).

▼ Tetraciclinas

As tetraciclinas são bem absorvidas após ingestão oral, mas a administração com laticínios pode diminuir a absorção. Elas se concentram na bile, no fígado, nos rins, no líquido gengival e na pele. Doxíciclina e minociclina estão disponíveis para uso oral e intravenoso (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). Em geral, as tetraciclinas penetram nos tecidos e fluidos corporais com o grau de penetração correlacionado à lipossolubilidade (minociclina > doxíciclina > tetraciclina). Esses fármacos cruzam a placenta e, quando usados além do segundo trimestre, podem se ligar ao cálcio no feto. As vias de eliminação diferem de acordo com o agente (Bookstaver *et al.*, 2015). A tetraciclina e a doxíciclina não são biotransformadas no fígado. A tetraciclina é eliminada de forma inalterada na urina. Já a doxíciclina é eliminada pela bile nas fezes (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

▼ Aminoglicosídeos

Devido à polaridade, os aminoglicosídeos (exceto a neomicina) devem ser administrados por via parenteral (Guimarães; Momesso; Pupo, 2010). Durante a gravidez, a meia-vida dos aminoglicosídeos é mais curta e a depuração é aumentada (Bookstaver *et al.*, 2015). A penetração na maioria dos líquidos orgânicos é variável e são incapazes de atravessar a barreira hematoencefálica (Guimarães; Momesso; Pupo, 2010). Assim, contra infecções localizadas no sistema nervoso central, pode ser usada a via intratecal. Mais de 90% do aminoglicosídeo parenteral é excretado inalterado na urina. Ocorre acúmulo em pacientes com disfunção renal, sendo necessário ajustar a dosagem (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

▼ Macrolídeos

Os macrolídeos são adequadamente absorvidos por via oral. Os alimentos interferem na absorção de eritromicina e azitromicina, mas podem aumentar a absorção de claritromicina. A eritromicina e a azitromicina estão disponíveis em formulações endovenosas. Essa classe de antibióticos atinge altas concentrações teciduais, mas não atravessa a barreira hematoencefálica (Schüler-Faccini *et al.*, 2011). A azitromicina tem a meia-vida mais longa e o maior volume de distribuição. Em relação à eliminação, a eritromicina e a azitromicina são concentradas e excretadas primariamente na bile como fármacos ativos. Já a claritromicina e seus metabólitos são eliminados pelos rins e pelo fígado (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

▼ Quinolonas

Estão disponíveis quinolonas para uso oral, intravenoso e oftálmico. São amplamente distribuídas no organismo, o que é uma das

suas principais vantagens clínicas. A maioria das quinolonas é excretada por via renal. Por isso, é preciso ajustar a dosagem na disfunção renal. O moxifloxacino é excretado primariamente pelo fígado e não requer ajuste de dosagem na disfunção renal (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

↘ Sulfonamidas e trimetoprima

A maioria das sulfonamidas é bem absorvida após a administração oral. Sulfas por via intravenosa, em geral, são reservadas para pacientes incapazes de tomar preparações orais. A sulfadiazina de prata é utilizada topicamente para prevenir infecções em queimaduras. Distribuem-se bem pelos líquidos corporais e penetram facilmente no líquido cefalorraquidiano (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). As sulfonamidas são eliminadas principalmente por via renal por meio da filtração glomerular e tubular renal, necessitando de ajustes em caso de disfunções renais. Além disso, também podem ser eliminadas pelo leite (Bookstaver *et al.*, 2015). Já a trimetoprima é absorvida rápida e completamente após administração oral. Ela, assim como as sulfonamidas, é amplamente distribuída nos tecidos e líquidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). Sua excreção também é feita principalmente por via renal (Bookstaver *et al.*, 2015).

↘ Antibióticos na gestação

As mulheres frequentemente necessitam utilizar medicamentos durante a gravidez e o puerpério. Os antibióticos estão entre os fármacos prescritos mais comuns durante a gestação. Contudo, a prescrição de medicamentos nesse período da vida da mulher requer uma compreensão das alterações fisiológicas e metabólicas que ocorrem durante a gestação (Betcher; George Jr., 2020). A cautela se justifica

porque essa classe de medicamentos pode determinar respostas farmacológicas diferentes das previstas, em função de particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da gestante e do feto (Fuchs; Wannmacher, 2017).

Nesse sentido, apresentam-se, então, algumas classes de antibióticos usadas na gravidez (Quadro 1), considerando a classificação de risco gestacional da Food and Drug Administration (Quadro 2). Primeiramente, serão listados os antibióticos contraindicados na gestação e, posteriormente, os que podem ser utilizados nesse período.

Quadro 1 – Classificação dos diferentes antibacterianos, fármacos pertencentes aos grupos e categorias de risco segundo o Food and Drug Administration

Classe de antibacteriano	Fármaco	Categoria de risco
Penicilinas	Amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, dicloxacilina, oxacilina, cloxacilina, penicilina G, penicilina G benzatina, penicilina G procaína, penicilina V.	Todas as drogas B
Cefalosporinas	Cefaclor, cefazolina, cefoxitina, ceftriaxona, cefalexina, cefalotina, cefadroxila, cefoperazona, cefotaxime.	Todas as drogas B
Macrolídeos	Estearato de eritromicina, azitromicina Claritromicina*, diritromicina*.	B C
Quinolonas***	Acido nalidíxico, moxifloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, levofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina.	Todas as drogas C
Outros antibióticos	Bacitracina, cloroexidina, clavulanato de potássio, clindamicina, nitrofurantóina, hexacloropene, lincomicina, metronidazol**, vancomicina.	B
	Cloranfenicol*, novobiocina.	C

Fonte: adaptado de Zugaib e Francisco (2020).

* Utilizar somente se o benefício justificar o risco potencial.

** Contraindicado no primeiro trimestre.

*** Devem ser utilizadas somente se o benefício justificar o risco, sendo evitadas no primeiro trimestre.

Quadro 2 – Descrição das categorias de risco e exemplos de fármacos pertencentes às categorias

Categoria	Descrição	Exemplos de fármacos
A	Nenhum risco fetal ou possibilidade remota de lesão fetal.	
B	Sem estudos controlados mostrando risco humano; estudos em animais sugerem toxicidade potencial.	Betalactâmicos, cefalosporinas, clindamicina, eritromicina, azitromicina, nitrofurantoína.
C	Demonstrada toxicidade fetal em animais; risco humano indefinido.	Fluoroquinolonas, claritromicina, sulfametoxazol+trimetoprima, vancomicina, gentamicina.
D	Risco fetal humano presente, mas os benefícios superam o risco.	Tetraciclina, aminoglicosídeos (exceto gentamicina).
X	Risco fetal humano presente e não é superado pelos benefícios; totalmente contraindicado na gravidez.	

Fonte: adaptado de Whalen, Finkel e Panavelil (2016).

Antibióticos contraindicados ou prescritos com cautela

As tetraciclina atravessam a placenta e se ligam fortemente aos íons cálcio. Portanto, são contraindicadas na gestação. Elas estão associadas a alterações na coloração do esmalte dentário e à inibição do crescimento ósseo nos fetos expostos a essas substâncias a partir da 15ª semana de gestação (Ramos *et al.*, 2023). As tetraciclina são consideradas drogas da categoria D durante a gestação. O uso oral ou parenteral deve ser contraindicado no segundo e no terceiro trimestres ou evitado sempre que possível (Zugaib; Francisco, 2020). A doxiciclina se liga menos facilmente ao cálcio do que outras tetraciclina, se não houver um medicamento mais seguro e eficaz para usar como alternativa, a doxiciclina deve ser usada em vez de outra tetraciclina (Lockwood; Magriples, 2023).

Os aminoglicosídeos administrados por via parenteral atravessam a placenta e podem estar associados a dano renal e auditivo no feto, evitando-se dessa maneira o seu uso na gestação (Ramos *et al.*, 2023). A ototoxicidade e a nefrotoxicidade descritas em prematuros e adultos que utilizaram essas drogas não foram descritas em fetos

expostos. A gentamicina é considerada droga de categoria C na gestação. A estreptomicina é considerada droga de categoria D na gestação; entretanto, em geral, a incidência de ototoxicidade congênita é baixa, especialmente com dosagens cuidadosas e na exposição limitada (Zugaib; Francisco, 2020). O uso dos aminoglicosídeos, então, costuma ser evitado na gestação pelo risco teórico de ototoxicidade e nefrotoxicidade para o feto. No entanto, essa precaução não impede o uso dessas drogas, quando indicadas para infecções graves (Schüler-Faccini *et al.*, 2011).

As quinolonas apresentam grande afinidade com cartilagens e tecidos. Estudos em animais mostraram danos em cartilagem de animais jovens e fetos expostos a quinolonas, mas estudos disponíveis em gestação humana não mostraram risco teratogênico após a exposição, especialmente no primeiro trimestre (Ramos *et al.*, 2023). Contudo, elas geralmente são evitadas durante a gravidez, justamente por serem tóxicas para o desenvolvimento da cartilagem nesses estudos experimentais com animais. Nem os efeitos adversos na cartilagem nem o aumento de malformações congênitas decorrentes do uso durante a gravidez humana foram documentados em metanálises e registros, mas os dados disponíveis são limitados (Lockwood; Magriples, 2023).

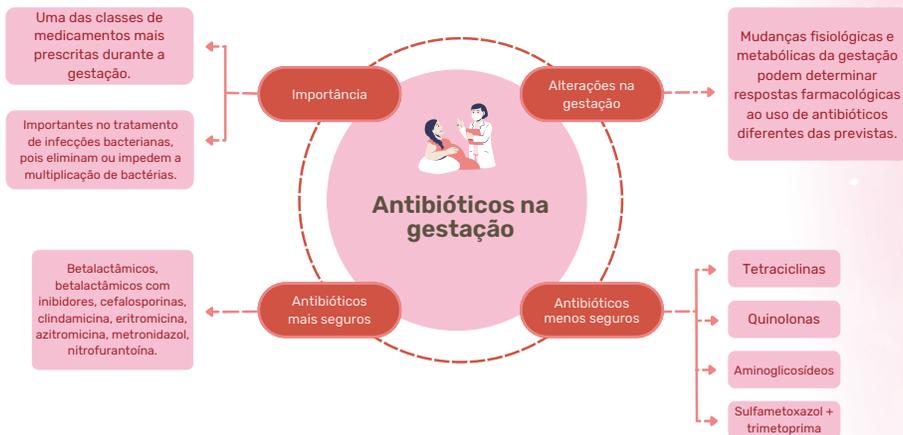
Quanto ao sulfametoxazol e à trimetoprima, as sulfonamidas são consideradas drogas de categoria C na gestação. Recomenda-se não as utilizar próximo ao parto, devido ao potencial de toxicidade no neonato e por causarem hiperbilirrubinemia. Em relação à trimetoprima, deve-se evitar seu uso no primeiro trimestre gestacional em razão da possibilidade de teratogênese – malformações cardiovasculares, do sistema urinário e do tubo neural (Zugaib; Francisco, 2020). Em suma, a combinação sulfametoxazol e trimetoprima foi associada a anomalias congênitas em animais, mas estudos em humanos não apontam riscos. Mesmo assim, a prescrição desse medicamento na gravidez deve levar

em consideração riscos e benefícios, especialmente no final da gravidez, pelo risco de *kernicterus* (Ramos *et al.*, 2023).

Antibióticos indicados

Em sua maioria, os antimicrobianos, como as penicilinas e as cefalosporinas, podem ser utilizados com segurança durante a gestação (Ramos *et al.*, 2023). Antibióticos sem efeitos teratogênicos conhecidos incluem cefalosporinas, penicilinas, macrolídeos, clindamicina, amoxicilina-clavulanato e metronidazol. A fosfomicina também é geralmente considerada segura na gravidez. Dos carbapenêmicos, alguns estudos em animais mostraram efeitos fetais adversos com o imipenem, portanto, o meropenem e o ertapenem são os carbapenêmicos preferidos (Lockwood; Magriples, 2023). A nitrofurantoína foi associada, em animais, com aumento da incidência de anomalias congênitas, mas não foi identificado aumento de anomalias em humanos (Ramos *et al.*, 2023).

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1 (Farmacologia Ilustrada):** Uma gestante apresenta-se ao pronto-socorro com febre, frequência e urgência urinária. O diagnóstico é de infecção do trato urinário (ITU). Com base no potencial prejudicial ao feto, qual dos seguintes antimicrobianos deve ser evitado no tratamento da ITU?

- a) Nitrofurantoína
- b) Amoxicilina
- c) Cefalexina
- d) Tobramicina

 **QUESTÃO 2 (SES/RJ - 2016 - adaptada):** Gestante com 28 semanas recebe alta hospitalar após término do tratamento de seu terceiro episódio de pielonefrite. Nessa situação, deve ser recomendado o uso profilático de:

- a) Sulfametoxazol-trimetoprima
- b) Nitrofurantoína
- c) Ciprofloxacina
- d) Amicacina

 **QUESTÃO 3 (Unifesp/SP - 2013 - adaptada):** O uso de trimetoprima durante a gestação aumenta o risco de mielomeningocele. Essa associação deve-se:

- a) À ação teratogênica da droga que interfere com a transcrição do RNA-m
- b) À ação inibitória sobre a multiplicação celular e o fechamento do tubo neural
- c) À antagonização dessa droga ao ácido fólico
- d) À produção redundante de tecido neural por aumento da proliferação celular



QUESTÃO 4: Qual das classes de drogas antimicrobianas abaixo está relacionada ao dano em cartilagens e deve ser evitada durante a gestação?

- a) Penicilinas
- b) Cefalosporinas
- c) Aminoglicosídeos
- d) Quinolonas

Referências

BETCHER, H. K.; GEORGE JR., A. L. Pharmacogenomics in pregnancy. *Seminars in Perinatology*, v. 44, n. 3, p. 151-222, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151222>. Acesso em: 27 abr. 2023.

BOOKSTAVER, P. B.; BLAND, C. M.; GRIFFIN, B.; STOVER, K. R.; EILAND, L. S.; MCLAUGHLIN, M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy*, v. 35, n. 11, p. 1052-1062, 2015. Disponível em: DOI: 10.1002/phar.1649. Acesso em: 27 abr. 2023.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Disponível em: DOI: 10.1590@s0100-40422010000300035. Acesso em: 29 abr. 2023.

LOCKWOOD, C. J.; MAGRIPLES, U. *Prenatal care: Patient education, health promotion, and safety of commonly used drugs*. UpToDate, 2023. Disponível em: <https://encurtador.com.br/InCFG>. Acesso em: 21 abr. 2023.

MOSER, C.; LERCHE, C. J.; THOMSEN, K.; HARTVIG, T.; SCHIERBECK, J.; JENSEN, P. O.; CIOFU, O.; HOIBY, N. Antibiotic therapy as personalized medicine – general considerations and complicating factors. *Apmis*, v. 127, n. 5, p. 361-371, 2019. Disponível em: DOI: 10.1111/apm.12951. Acesso em: 21 abr. 2023.

PINHEIRO, E. A.; STIKA, C. S. Drugs in pregnancy: pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. *Seminars in Perinatology*, v. 44, n. 3, p. 151-221, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151221>. Acesso em: 21 abr. 2023.

RAMOS, J. G. L.; MARTINS-COSTA, S. H.; MAGALHÃES, J. A.; PASSOS, E. P.; OPPERMAN, M. L. R.; WENDER, M. C. O. *Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

SCHÜLER-FACCINI, L.; SANSAVERINO, M. T.; ABEICHE, A. M.; VIANNA, F. S.; SILVA, A. A. *Manual de teratogênese em humanos*. Rio de Janeiro: Febrasgo, 2011.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. *Farmacologia ilustrada*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

ZUGAIB, M.; FRANCISCO, R. P. V. *Zugaib Obstetrícia*. 4. ed. Barueri: Manole, 2020.

Capítulo 4

Antiparasitários e antifúngicos

Tayná Nicole Dietzmann | Anna Laura Ribeiro Ribas | Isabeli Miozzo Petry |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- A conhecer as doenças causadas por fungos e parasitas;
- O mecanismo de ação dos antifúngicos e antiparasitários;
- A terapêutica das principais doenças fúngicas em gestante;
- A terapêutica das principais doenças parasitárias em gestante.

Os fungos

Os fungos são microrganismos diversos que se tornaram, nas últimas décadas, um dos principais agentes causadores de doenças humanas. As doenças fúngicas são, em sua maioria, causadas por fungos patogênicos oportunistas, como *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus* spp., esses, em geral, só causam infecção na presença de rupturas nas barreiras protetoras da pele e membranas ou em hospedeiros com sistema imunológico comprometido (Murray; Rosenthal; Pfaller, 2022).

Os fungos se classificam em endêmicos e não endêmicos ou oportunistas. Os fungos endêmicos são representados pelos *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* e *Blastomyces dermatitidis*. Os fungos oportunistas, como *Candida*, *Phycomycetes* e *Aspergillus*, raramente causam

infecções, exceto se as defesas do hospedeiro estiverem diminuídas. A presença de *Candida* não é sinônimo de infecção, visto seu caráter comensal na pele (Fuchs; Wannmacher, 2017). As infecções fúngicas da pele são as mais comuns, essas são classificadas em micoses superficiais, cutâneas e subcutâneas. Dermatofitose e candidíase são as micoses cutâneas mais comuns (Patel *et al.*, 2021). Os fungos são responsáveis por causar doenças como candidíase mucocutânea, tinea dos pés, tinea couro cabeludo, onicomicose, histoplasmose, meningite fúngica, aspergilose, dentre outras enfermidades.

Antifúngicos

Os antifúngicos são moléculas estruturalmente diferentes que têm em comum a capacidade de alterar a membrana celular do fungo ou a sua síntese de DNA, essas alterações causam a morte celular dos fungos e interferem na sua reprodução (Patel *et al.*, 2021). Os antifúngicos azólicos sistêmicos são divididos entre os triazólicos e os imidazólicos. Os triazólicos, representados por fluconazol e itraconazol, agem interferindo na conversão de lanosterol em ergosterol, esse último necessário para o crescimento da membrana celular fúngica. Os imidazólicos são representados por miconazol e cetoconazol e seu mecanismo de ação é semelhante aos triazólicos, entretanto, sua biodisponibilidade é apenas tópica (Cottreu; Barr, 2016; Fuchs; Wannmacher, 2017).

Os poliênicos são representados pela anfotericina B e pela nistatina. A anfotericina B é um antifúngico sistêmico que se liga a esteróis da membrana celular do fungo, dessa forma, aumenta sua permeabilidade mediante a formação de poros que permitem o extravasamento de eletrólitos, macromoléculas e a lise celular. A anfotericina B é usada em infecções fúngicas invasivas. A nistatina é um poliênico de uso tópico que possui mecanismo de ação semelhante ao da anfotericina B. Seu uso é justificado em infecções cutâneas e mucosas superficiais por

Candida. A griseofulvina tem ação fungistática por inibição da mitose (Fuchs; Wannmacher, 2017).

Os parasitas

Os protozoários que causam as doenças parasitárias são um grupo heterogêneo de patógenos causadores de diversas enfermidades, que são prevalentes no âmbito mundial. Os parasitas são patógenos causadores de doenças como malária, leishmaniose, toxoplasmose, chagas e também de infecções sexualmente transmissíveis, como a tricomoníase. Doenças diarreicas como teníase, amebíase, dentre outras, também são causadas por parasitas. Nota-se que várias são as doenças causadas por parasitas, portanto, o conhecimento dos antiparasitários se torna essencial para evitar o tratamento ineficiente de tais patologias (Fuchs; Wannmacher, 2017). No Quadro 1, há exemplos de doenças causadas por parasitas e fungos.

Quadro 1 – Doenças causadas por parasitas e fungos

Parasitas	Fungos
Malária	Candidíase
Esquistossomose	Histoplasmose
Tricomoníase	Onicomicose
Amebíase	Meningite fúngica
Teníase	Aspargilose

Fonte: elaboração dos autores.

Antiparasitários

A família dos benzimidazólicos é representada pelo albendazol e pelo mebendazol, que atuam no citoesqueleto dos helmintos, inibindo a polimerização das tubulinas e sua incorporação nos microtúbulos, dessa forma, induzem uma diminuição na liberação de mediadores neuromusculares e interferem na absorção de glicose, paralisando assim o germe (Boitel; Desoubeaux, 2018).

As avermectinas têm como principal representante a ivermectina. Essa classe atua se ligando nos canais de cloreto, que são controlados por glutamato em células musculares e nervosas dos germes, desse modo, aumenta a permeabilidade da membrana ao cloreto, levando à hiperpolarização contínua da célula e à paralização do verme (Boitel; Desoubeaux, 2018).

O metronidazol possui inúmeros usos, dentre eles é usado para o tratamento de infecções vaginais como a vaginose bacteriana e a tricomoníase. Seu mecanismo de ação é inibição da síntese de ácido nucleico do parasita. Já a espiamicina, usada para prevenção de transmissão vertical na toxoplasmose, é um macrolídeo e sua ação é parasitostática (Boitel; Desoubeaux, 2018).

A classe das aminoquinolinas é representada pela cloroquina. Medicamento usado para o tratamento da malária e, em altas doses, da artrite reumatoide. Seu mecanismo de ação permeia sua propriedade alcalina, que permite que o fármaco se acumule no vacúolo endocítico do parasita. No vacúolo, a cloroquina inibe a liberação de resíduos tóxicos pelo parasita (Boitel; Desoubeaux, 2018).

No Quadro 2, são exemplificados alguns antiparasitários e anti-fúngicos.

Quadro 2 – Fármacos antifúngicos e antiparasitários

Antiparasitas	Antifúngicos
Cloroquina	Fluconazol
Albendazol	Itraconazol
Ivermectina	Miconazol
Metronidazol	Anfotericina B
Espiramicina	Nistatina

Fonte: elaboração dos autores.

Antifúngicos na gestação

A candidíase vaginal é uma doença frequente da gestação, visto que há o aumento dos níveis de produção de estrogênio e, por consequência, um aumento de glicogênio na secreção vaginal, predispondo a mulher grávida a maior risco de candidíase e maior gravidade da doença (Bender *et al.*, 2021). A candidíase predispõe a gestante a complicações da gravidez, tais como: ruptura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro (TPP) e candidíase cutânea no concepto (Patel *et al.*, 2021). Diante de tais complicações, a colonização assintomática de *Candida* deve ser tratada, a fim de reduzir os riscos de parto prematuro e candidíase fetal (Bender *et al.*, 2021). O tratamento consiste em antifúngicos tópicos como clotrimazol, miconazol e nistatina (Patel *et al.*, 2021; Zugaib; Francisco, 2020). O fluconazol também pode ser utilizado para o tratamento de candidíase e meningite criptocócica na gestante. Porém, doses acima de 400 mg de uso contínuo diário no pri-

meio trimestre podem gerar consequências fetais, como: braquicefalia, doença cardíaca congênita, fenda palatina, artrogripose, entre outros efeitos (Fernandes; Sá, 2019; Zugaib; Francisco, 2020).

IMPORTANTE

A candidíase na gravidez deve ser tratada mesmo que assintomática, para a prevenção de TPP e candidíase fetal.

A griseofulvina é um antifúngico utilizado nas dermatofitoses, como micoses em pele, unhas e couro cabeludo. Na gestação, seu uso possui grau C, já que há comprovação de teratogênese em roedores, além de casos de gemelaridade imperfeita em humanos. Portanto, seu uso exige cautela (Patel *et al.*, 2021; Zugaib; Francisco, 2020).

O clotrimazol (grau B de evidência) é um antifúngico usado para tratamento de doenças causadas por tineas e candidíase cutânea. O conjunto de dados da Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities (1980-1992) demonstrou ausência de associação entre o uso de clotrimazol tópico e vaginal e anomalias congênitas; além disso, a utilização do clotrimazol foi associada à diminuição de criptorquidia. Demais estudos também não demonstraram efeitos adversos congênitos. Portanto, o clotrimazol tópico é considerado por alguns autores a primeira linha de tratamento para micoses cutâneas em gestantes (Patel *et al.*, 2021).

O itraconazol é grau C de evidência, visto que estudos em animais comprovaram sua teratogênese, mas não há estudos suficientes em humanos que comprovem que tal droga possa causar malformações menores. Somado a isso, alguns estudos em humanos alegam que seu uso é preditor de aborto espontâneo. Portanto, seu uso deve ser evitado no

primeiro trimestre. Diante disso, a utilização do itraconazol está reservada para tratamento de infecções de fungos endêmicos e *Aspergillus* (Cottreu; Barr, 2016; Zugaib; Francisco, 2020).

Antifúngicos tópicos antigos, como a nistatina, não apresentam risco na gestação, devido à limitada absorção desses fármacos. Entretanto, o uso sistêmico de antifúngicos é contraindicado. Seu uso apenas se justifica em infecções fúngicas maternas disseminadas, principalmente no primeiro trimestre (Costa *et al.*, 2017).

A anfotericina B é a droga de escolha sistêmica para as demais infecções fúngicas da gestante (Fuchs; Wannmacher, 2017). É um antifúngico com baixo risco de efeito adverso fetal, sendo o antifúngico escolhido para tratamento de infecções fúngicas invasivas (Cottreu; Barr, 2016).

Para concluir, é preferível que doenças fúngicas leves em grávidas sejam tratadas com antifúngicos tópicos. Antifúngicos orais, como itraconazol, cetoconazol e griseofulvina, devem ter o uso evitado durante a gestação, elencando sempre o risco/benefício do seu uso. Fluconazol oral em dose única em baixa dose pode ser usado para tratamento de candidíase em gestante (Patel *et al.*, 2021). Doses únicas, como as da prática clínica (150 mg), não demonstram risco, mesmo quando usadas no primeiro trimestre (Ramos *et al.*, 2023).

No Quadro 3, observam-se os antifúngicos (primeira coluna) e suas classificações de uso em gestantes de acordo com o grau de evidência (segunda coluna).

IMPORTANTE

Doenças fúngicas leves em gestantes devem ser tratadas com antifúngicos tópicos.

Quadro 3 – Antifúngicos e sua classificação de uso em gestante

Antifúngico	Classe	
Fluconazol	C	Não deve ser usado no primeiro trimestre, apenas em baixa dose.
Itraconazol	C	
Griseofulvina	C	
Anfotericina B	B	
Nistatina	B	

Fonte: elaboração dos autores.

Antiparasitários na gestação

As infecções causadas por parasitas são frequentes na gestação e podem apresentar risco ao feto, se não forem tratadas adequadamente. A toxoplasmose, por exemplo, pode acarretar prematuridade, morte fetal, redução do desenvolvimento fetal intrauterino, malformações como hidrocefalias e calcificações intracranianas. A transmissão vertical está relacionada à permeabilidade da placenta. A gravidade da infecção congênita está diretamente relacionada à idade gestacional, quanto mais precoce, mais grave (Boitel; Desoubeaux, 2018). Para a prevenção de transmissão vertical da toxoplasmose, a espiramicina é o fármaco de escolha quando a doença for tratada antes das 18 semanas de gestação. Quando confirmada infecção fetal após 18 semanas de gestação, pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico são os fármacos de escolha (Fuchs; Wannmacher, 2017).

Infecções vaginais como tricomoníase e vaginose bacteriana podem ser tratadas com metronidazol, já que esse não possui nenhuma comprovação de comprometimento fetal com seu uso (grau de evidência B) (Fernandes; Sá, 2019; Zugaib; Francisco, 2020). O metronidazol, além de seu uso ser justificado nas infecções vaginais, é usado também no tratamento de amebíase e giardíase. Diante disso, o metronidazol é um fármaco seguro em qualquer idade gestacional se o seu uso for justificado; entretanto, deve-se ter cautela em gestações de primeiro trimestre (Boitel; Desoubeaux, 2018).

A escabiose e a pediculose em mulheres grávidas devem ser tratadas com medicamento tópico, a permetrina 5% e o lindano são os tratamentos de escolha nesses casos (grau de evidência B) (Weill *et al.*, 2021; Zugaib; Francisco, 2020).

Infecções diarreicas causadas por *Cryptosporidium parvum* e *Giardia lamblia* podem ser tratadas com nitazoxanida (Zugaib; Francisco, 2020). As helmintíases são infecções parasitárias causadas por vários vermes. Os ancilostomídeos são vermes duodenais que se alimentam da abrasão da membrana da mucosa digestiva, dessa forma, associam-se a perda de sangue e anemia ferropriva. Os vermes helmínticos estão associados, também, a sintomas disentéricos. Dessa forma, tais vermes estão associados a deficiências que podem causar um parto pré-termo (Boitel; Desoubeaux, 2018). Portanto, o tratamento de tais parasitoses na paciente gestante se torna essencial para evitar tais desfechos. Os anti-helmínticos como albendazol e mebendazol são grau C de evidência (Zugaib; Francisco, 2020). Albendazol e mebendazol têm seu uso justificado se prescritos no segundo e no terceiro trimestres da gestação, mas ambos os medicamentos não são indicados no primeiro trimestre (Boitel; Desoubeaux, 2018). A ivermectina, usada como terapêutica em várias parasitoses, também é classe C. Logo, o tratamento das parasitoses intestinais na gestação somente é fundamentado na presença de sintomatologia ou

problema de saúde pública. A ausência de sintomas justifica o tratamento dessas após o término da gestação (Zugaib; Francisco, 2020).

O praziquantel é uma droga segura, não demonstrando nenhum risco fetal em animais; além disso, em alguns estudos limitados, também não apresentou risco teratogênico. Portanto, o uso se justifica no segundo trimestre e no início do terceiro, na vigência de uma paciente grávida com esquistossomose sintomática (Boitel; Desoubeaux, 2018).

A malária na grávida está associada a um risco três vezes maior de anemia materna e apresentações graves como malária cerebral, além de parasitar a placenta. Essa perde sua integridade, levando à insuficiência placentária e, conseqüentemente, a um feto com restrição de crescimento. Portanto, o tratamento adequado da malária na gestante é essencial (Boitel; Desoubeaux, 2018). Os antimaláricos como cloroquina, mefloquina, hidroxicloroquina, primaquina e quinidina são grau C na gestação (Zugaib; Francisco, 2020). A primaquina é contraindicada na gestação por seu risco de anemia hemolítica grave (Boitel; Desoubeaux, 2018). O antiparasitário quinino é indicado apenas no primeiro trimestre da gestação (Saito *et al.*, 2018). A amodiaquina, por sua semelhança à cloroquina, é uma droga considerada segura na gestação. A cloroquina é a droga de primeira escolha para tratar infecção por *P. vivax* em grávidas (Saito *et al.*, 2018), além de ser o antiparasitário usado para tratamento de malária, amebíase e, em altas doses, de artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico. Sendo o tratamento eficaz da malária benéfico para mãe e para o feto, os ACTs (artesanato, arteméter ou di-hidroartemisinina) são a primeira linha de tratamento para mulheres grávidas infectadas com malária *falciparum* não complicada, já que tal terapia é eficaz contra malária e não há comprovação de teratogênese (Saito *et al.*, 2018). Os antimaláricos devem ser usados na gestação se o benefício superar o seu risco, já que pertencem à categoria C de evidência (Zugaib; Francisco, 2020).

Diante do exposto, conclui-se que a prescrição de antiparasitários para mulheres grávidas deve ter seu uso justificado. Ou seja, poucas são as evidências que comprovem de maneira segura o uso desses medicamentos, portanto, para sua prescrição, o risco e o benefício de sua utilização devem ser considerados, visando a proteção materna e fetal (Boitel; Desoubeaux, 2018).

IMPORTANTE

Os antiparasitários só devem ser usados em gestantes se seu benefício for maior que seu risco.

No Quadro 4, observam-se os antiparasitários (primeira coluna) e suas classificações de uso em gestantes de acordo com o grau de evidência (segunda coluna).

Quadro 4 – Antiparasitários e sua classificação de uso em gestante

Antiparasitário	Classe	
Metronidazol	B	Para tratamento de infecções vaginais e amebíase; cautela em gestação de primeiro trimestre.
Permetrina 5% tópica	B	Escabiose
Albendazol/ mebendazol	C	Uso justificado no segundo e terceiro trimestres para tratamento de helmintos.
Cloroquina	C	
ACTs	C	

Fonte: elaboração dos autores.

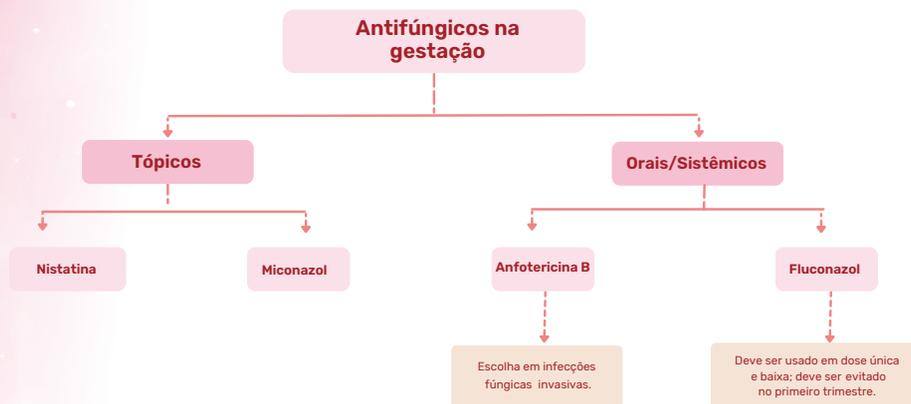
A seguir, o Quadro 5 demonstra a classificação de uso de medicamentos em gestantes e detalha o grau de evidência.

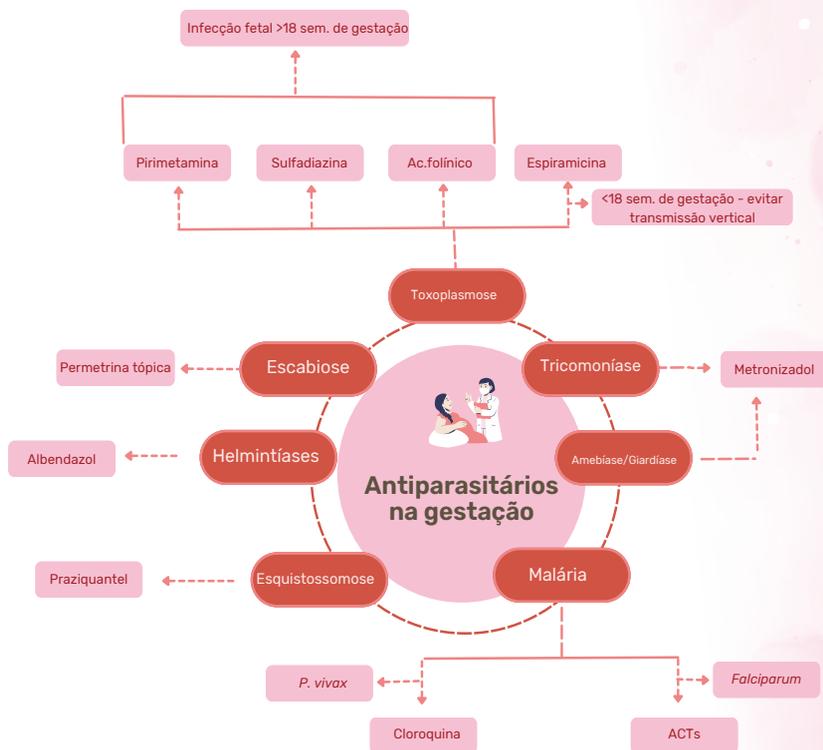
Quadro 5 – Medicamentos e classificação de uso em gestante

Categoria	Descrição
A	Estudo em humanos não demonstrou risco fetal.
B	Estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos em humanos.
C	Estudos em animais comprovaram efeito adverso fetal, mas estudos em humanos são insuficientes. Os benefícios do seu uso justificam os riscos.
D	Há evidência de risco fetal, mas o uso é aceitável se o seu benefício superar o seu risco.
X	Contraindicados em gestantes. Estudos comprovam teratogenicidade. O benefício do seu uso não supera seu risco potencial.

Fonte: adaptado de Zugaib e Francisco (2020).

Mapa mental





Questionário



QUESTÃO 1: Sobre o tratamento da toxoplasmose em gestante, marque a alternativa **correta**.

- A espiramicina é o tratamento de escolha quando a infecção fetal já estiver confirmada.
- A espiramicina é o tratamento de escolha para prevenção de transmissão vertical da toxoplasmose e deve ser iniciada antes das 18 semanas.
- A espiramicina é a droga de escolha para a prevenção de transmissão vertical da toxoplasmose e deve ser iniciada em qualquer idade gestacional.
- Em caso de infecção fetal confirmada, não são tratamentos de escolha pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico.

 **QUESTÃO 2:** Marque a alternativa **incorreta** sobre antifúngicos e antiparasitários na gestação.

- a) O tratamento de escolha de escabiose na gestação é permetrina 5% tópica.
- b) É preferível o uso tópico de antifúngicos em gestantes.
- c) Todos os medicamentos antifúngicos e antiparasitários são seguros para uso em gestantes.
- d) A cloroquina é um medicamento antimalárico usado na gestação e possui grau C de evidência.

 **QUESTÃO 3:** Sobre a candidíase vaginal em gestante, marque a alternativa **incorreta**.

- a) A candidíase vaginal na gestante só deve ser tratada na vigência de doença sintomática, já que a ausência de tratamento em assintomático não predispõe a trabalho de parto prematuro.
- b) Na gestação, há um aumento dos níveis de estrogênio, que consequentemente aumenta o glicogênio da secreção vaginal, predispondo, dessa forma, a gestante a maior risco de candidíase.
- c) A candidíase predispõe a gestante a complicações, como ruptura prematura das membranas, parto prematuro e candidíase cutânea fetal.
- d) O tratamento da candidíase em gestante pode ser feito com fluconazol, desde que em baixa e única dose, e não no primeiro trimestre gestacional.



QUESTÃO 4: Os antifúngicos triazólicos possuem mecanismo de ação interferindo na conversão de lanosterol em ergosterol, esse último necessário para a síntese da membrana celular fúngica. Eles são representados por ambos os antifúngicos abaixo:

- a) Fluconazol e miconazol
- b) Fluconazol e itraconazol
- c) Nistatina e itraconazol
- d) Anfotericina B e nistatina

Referências

FUCHS, Flávio; WANNMACHER, Lenita. *Farmacologia clínica terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

ZUGAIB, Marcelo; FRANCISCO, Rossana Pulcineli Vieira. *Zugaib obstetrícia*. 4. ed. Barueri: Manole, 2020.

COSTA, Sérgio H. Martins *et al.* *Rotinas em obstetrícia*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

FERNANDES, César Eduardo; SÁ, Marcos Felipe Silva. *Tratado de obstetrícia Febrasgo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. *Microbiologia médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2022.

RAMOS, J. G. L. *et al.* *Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

PATEL, Madhuri *et al.* Common Antifungal drugs in pregnancy: risks and precautions. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, v. 71, n. 6, p. 577-582, dez. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8617216/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

BOITEL, E.; DESOUBEAUX, G. Antiparasitic treatments in pregnant women: Update and recommendations. *Medecine et Maladies Infectieuses*, França, v. 50, n. 1, p. 3-15, set. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361033/>. Acesso em: 16 abr. 2023.

COTTREU, Jessica; BARR, Viktorija. A review of antiviral and antifungal use and safety during pregnancy. *The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, v. 36, n. 6, p. 668-678, jun. 2016. Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1764>. Acesso em: 16 abr. 2023.

BENDER, Rukye *et al.* Treatment methods for vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Journal of Medical Mycology*, v. 31, n. 3, set. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1156523321000287?via%3Dihub>. Acesso em: 17 abr. 2023.

SAITO, Makoto *et al.* Antimalarial drugs for treating and preventing malaria in pregnant and lactating women. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 17, n. 11, p. 1129-1144, out. 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2018.1535593>. Acesso em: 17 abr. 2023.

WEILL, Amandine *et al.* Scabies-infested pregnant women: A critical therapeutic challenge. *Plos Neglected Tropical Diseases*, v. 15, n. 1, jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7790223/>. Acesso em: 20 abr. 2023.

Capítulo 5

Anti-hipertensivos

Amanda Delai Bortolini | Tayná Nicole Dietzmann | Anna Laura Ribeiro Ribas |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- Características e diagnóstico da hipertensão arterial sistêmica (HAS);
- Características, diagnóstico e classificação da hipertensão na gestação;
- A farmacodinâmica e a farmacocinética dos principais fármacos utilizados para tratar HAS;
- Indicações de uso de fármacos para o tratamento de hipertensão na gestação;
- O uso de anti-hipertensivos na gestação e suas contraindicações.

Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica, definida como a persistência da pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou da pressão diastólica ≥ 90 mmHg, medidas com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões. É uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos, epigenéticos, ambientais e sociais, apresentando uma prevalência de 30%-45% da população (Barroso *et al.*, 2021).

Essa doença é de grande relevância para a saúde pública, uma vez que é fator de risco ou causa direta para diversas complicações, como cardiopatia hipertensiva, retinopatia hipertensiva, cardiopatia isquêmica (pelo menos 50% dos casos são devido à hipertensão arterial), síndromes aórticas, como aneurisma e dissecação, estenose aórtica, todas as síndromes cardiológicas (insuficiência cardíaca, arritmias, infarto do miocárdio e angina), acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquêmicos e hemorrágicos, déficits cognitivos, como doença de Alzheimer e demência senil (Fuchs; Wannmacher, 2017).

O tratamento para a HAS está baseado em dois pilares: não farmacológico e farmacológico. O tratamento não farmacológico deve ser indicado para todos os pacientes e consiste em mudanças no estilo de vida, como restrição salina na dieta, perda de peso e prática de exercícios físicos (Fuchs; Wannmacher, 2017). Já a terapia farmacológica se aplica a casos específicos e está firmada principalmente nas seguintes classes farmacológicas: diuréticos, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), betabloqueadores e drogas de ação central (agonistas α -2a e agonistas imidazólicos). Cada classe medicamentosa possui sua indicação individual de acordo com as necessidades e os fatores de risco de cada paciente (Barroso *et al.*, 2021).

Hipertensão arterial na gestação

Em se tratando do período gestacional, os distúrbios hipertensivos fazem parte de algumas das principais causas de mortalidade materna e perinatal. Define-se hipertensão na gestação quando há pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, confirmada por outra medida realizada com o intervalo de quatro horas (Barroso *et al.*, 2021).

A hipertensão arterial está presente em até 2% das grávidas e está associada com o aumento de 3-5 vezes do risco de pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, parto prematuro ou com baixo peso para a idade gestacional e morte perinatal. Além disso, está associada ao aumento de 5-10 vezes de risco de morte materna, insuficiência cardíaca, edema pulmonar e insuficiência renal aguda (Tita *et al.*, 2022).

Até 50% das mulheres com hipertensão gestacional irão eventualmente desenvolver proteinúria ou outra lesão em órgão-alvo consistente com o diagnóstico de pré-eclâmpsia, principalmente quando a hipertensão é diagnosticada antes das 32 semanas. Desse modo, mulheres com hipertensão gestacional grave devem ser manejadas como as mulheres com pré-eclâmpsia (Acog, 2018).

A hipertensão arterial na gravidez pode ser definida em quatro categorias (Quadro 1): hipertensão gestacional, hipertensão gestacional grave, hipertensão crônica e hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta. A hipertensão gestacional define-se como PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg em duas ocasiões com o intervalo de quatro horas, com aparecimento inicial após a vigésima semana. Já a hipertensão gestacional grave é definida como PAS ≥ 160 mmHg e/ou PAD ≥ 110 mmHg em duas ocasiões com o intervalo de quatro horas. A hipertensão crônica é diagnosticada quando a paciente já apresentava hipertensão prévia, ou quando a HAS for constatada antes da vigésima semana de gestação, ou essa hipertensão não se resolve no período pós-parto (Acog, 2019). A pré-eclâmpsia é definida por uma HAS gestacional acompanhada por uma ou mais das seguintes condições que surgem pela primeira vez após a vigésima semana: proteinúria significativa, disfunções maternas em órgão-alvo, disfunção placentária. A hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta ocorre quando a mulher apresenta pré-eclâmpsia com história de hipertensão crônica (Pandolfi *et al.*, 2023).

Quadro 1 – Definição dos tipos de HAS na gestação

Tipo	Definição
HAS crônica	HAS detectada antes da gestação ou antes de 20 semanas.
HAS gestacional	HAS que surge pela primeira vez \geq 20 semanas na ausência de proteinúria ou outros sinais de pré-eclâmpsia.
Pré-eclâmpsia	HAS gestacional acompanhada por uma ou mais das seguintes condições que surgem pela primeira vez após 20 semanas: proteinúria significativa, outras disfunções maternas em órgão-alvo e disfunção placentária.
Pré-eclâmpsia sobreposta à HAS crônica	Surgimento da definição apresentada acima em gestante com HAS crônica.

Fonte: adaptado de Pandolfi *et al.* (2023).

Farmacodinâmica

A farmacodinâmica é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e dos seus mecanismos de ação. Os efeitos dos fármacos são atribuídos à sua interação com os componentes macromoleculares do organismo (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

↳ Diuréticos

A ação dos diuréticos tiazídicos consiste na redução do volume extracelular pela interação com um cotransportador sódio-cloreto (NCC) sensível a tiazidas expresso no túbulo contorcido distal do rim, intensificando a excreção urinária de sódio e resultando em diminuição do débito cardíaco. Além disso, em longo prazo, ocorre uma diminuição da resistência vascular, resultando em um efeito duradouro do medicamento na diminuição dos níveis pressóricos. Os representantes dessa classe são hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

Os diuréticos poupadores de potássio atuam por meio da inibição reversível do transportador responsável pela reabsorção de sódio em troca de potássio na membrana do túbulo distal. Sua função é importante em associação aos diuréticos tiazídicos, para potencializar o efeito hipotensor e ao mesmo tempo prevenir a hipocalcemia. Os representantes dessa classe são amilorida e espironolactona (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

Já os diuréticos de alça atuam principalmente bloqueando o fluxo de sais no segmento do néfron, aumentando a excreção de Na^+ e Cl^- . Dessa forma, bloqueiam a capacidade do rim de concentrar a urina. O principal representante dessa classe é a furosemida (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

↘ Antagonistas da renina-angiotensina

Os IECAs inibem a conversão de angiotensina I em angiotensina II, reduzindo a PA e aumentando a natriurese. A angiotensina I acumulada é desviada para vias metabólicas alternativas, resultando na produção aumentada de peptídeos vasodilatadores. Desse modo, essa classe se prova efetiva no tratamento de doença cardiovascular, insuficiência cardíaca e nefropatia diabética. Os efeitos colaterais desses fármacos incluem hipotensão, tosse, hiperpotassemia, insuficiência renal aguda, angioedema e fetotoxicidade.

Os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) II se ligam ao receptor AT1 com alta afinidade, possuindo a vantagem teórica de um bloqueio prolongado e duradouro. São muito semelhantes aos IECAs, porém apresentam menor incidência de tosse e angioedema, sendo melhor tolerados por alguns pacientes (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

↘ Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio inibem o influxo de cálcio nos canais sensíveis à voltagem e, dessa forma, levam ao relaxamento dos músculos lisos vasculares, possuindo nos leitos arteriais o efeito inotrópico negativo. Nessa classe, enquadram-se os di-hidropiridínicos, como o anlodipino e o nifedipino, e os não di-hidropiridínicos, como o verapamil e o diltiazem (Fuchs; Wannmacher, 2017).

↘ Simpaticolíticos

Os betabloqueadores possuem capacidade de induzir vasodilatação. São capazes de diminuir o débito cardíaco e aumentar a resistência vascular periférica em curto prazo, porém, essa característica não se sustenta em longo prazo (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

Os antagonistas centrais, que são agonistas α 2-adrenérgicos de ação central, a exemplo da metildopa, atuam no sistema nervoso central (SNC) com ação central simpaticomimética, ou seja, são adrenérgicos de ação central, porém, no sistema nervoso periférico, apresentam ação simpaticolítica (Fuchs; Wannmacher, 2017).

Farmacocinética

A farmacocinética é o conjunto de processos que consistem em absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

↘ Diuréticos

Nos diuréticos tiazídicos, utilizando como representante a hidroclorotiazida, esse fármaco apresenta 70% de disponibilidade oral, com

tempo de meia-vida de 2,5 horas, e sua excreção é renal. Já em relação aos diuréticos de alça, pode-se utilizar como representante a furose-mida, que é metabolizada pelo rim e secretada de modo eficiente no túbulo proximal; apresenta disponibilidade oral de 60% e o tempo de meia-vida de aproximadamente 1,5 hora. Para os diuréticos poupadores de potássio, tem-se como exemplo a espironolactona, que possui uma disponibilidade oral de 65%, é metabolizada extensamente pelo fígado e apresenta um tempo de meia-vida de 1,6 hora (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

↘ Antagonistas da renina-angiotensina

Quanto aos IECAs, tem-se como representante o enalapril, que possui rápida absorção quando administrado por via oral, com biodisponibilidade de 60%; sua metabolização é hepática e sua excreção é renal, sendo que sua meia-vida plasmática é de 11 horas.

Os BRAs II têm como representante a losartana, que possui baixa biodisponibilidade oral, sua metabolização e sua excreção são biliares; seu tempo de meia-vida plasmática é de 2,5 horas, ou, quando em sua forma convertida, de 6-9 horas (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

↘ Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio apresentam grandes diferenças farmacocinéticas entre seus representantes. O anlodipino tem absorção lenta, apresenta efeito prolongado, com um tempo de meia-vida plasmática de 35 a 50 horas, e possui seu metabolismo por via hepática (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019). O nifedipino apresenta-se em formulações de liberação imediata ou de liberação prolongada, em ambos os casos ele passa por metabolização hepática e eliminação renal. No caso da apresentação de liberação lenta, o tempo de meia-vida

plasmática é de 2-6h; já no da apresentação de liberação prolongada, é de 6-12h (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

↳ Simpaticolíticos

Os betabloqueadores, como o propranolol, possuem boa absorção por via oral, são metabolizados e depurados pelo fígado. Sua biodisponibilidade aumenta pela ingestão de alimento concomitante e com sua administração prolongada (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

Os agonistas α 2-adrenérgicos de ação central, como a metildopa, possuem absorção pelo trato gastrointestinal variável, mas a média é aproximadamente 50% e tem uma escassa união às proteínas plasmáticas (menos de 20%). A sua biodisponibilidade é 50%. O tempo para atingir o efeito máximo é de 4 a 6 horas, em dose única, e sua meia-vida é de 7-16h (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019). Além disso, a metildopa possui a característica de passagem transplacentária, porém ela não é encontrada acumulada no feto, demonstrando sua segurança para o uso (Vusse *et al.*, 2022).

Os anti-hipertensivos na gestação

A decisão de iniciar terapia medicamentosa anti-hipertensiva envolve diversos fatores, como a gravidade da hipertensão, o risco de dano em órgão-alvo e a presença de outras doenças cardiovasculares concomitantes. Apesar de esse assunto ainda ser muito controverso nas literaturas, já existe comprovação de que tratar hipertensão leve a moderada diminui o risco de evolução para uma HAS grave e, consequentemente, melhora os desfechos maternos e fetais. Os níveis pressóricos da gestante devem ser mantidos o mais próximo possível da normalidade, ou seja: $\leq 140/90$ mmHg, sempre com o cuidado para evitar a hipotensão arterial, a qual pode, em tese, diminuir o fluxo sanguíneo

umbilical (Pandolfi *et al.*, 2023). A meta pressórica inferior a 140/90 mmHg foi associada a melhores desfechos da gravidez do que uma estratégia de reservar o tratamento apenas para hipertensão grave (Tita *et al.*, 2022).

A terapia medicamentosa deve ser iniciada como monoterapia (Quadro 2) pelos medicamentos considerados de primeira linha (metildopa, nifedipina de ação prolongada ou betabloqueadores – exceto atenolol). Caso não ocorra o controle adequado, deve-se associar outro medicamento de primeira ou de segunda linha (diurético tiazídico, clonidina e hidralazina), evitando-se a combinação de medicamentos da mesma classe farmacológica (Barroso *et al.*, 2021).

Quadro 2 – Resumo dos medicamentos mais utilizados para hipertensão na gravidez e suas posologias

Medicamento	Classe	Posologia
Metildopa	Inibidor α -adrenérgico central	500-3.000mg/dia Intervalo de 2-3x/dia
Anlodipino	Bloqueador do canal de cálcio	5-20mg/dia Intervalo de 1-3x/dia
Carvedilol	β -Bloqueador seletivo	2,5-50mg/dia Intervalo de 1-2x/dia
Nifedipino	Bloqueador do canal de cálcio	30-120mg/dia Intervalo de 2-3x/dia
Hidralazina	Vasodilatador	50-100mg/dia Intervalo de 2-4x/dia
Verapamil	Bloqueador do canal de cálcio	240-320mg/dia Intervalo de 3x/dia

Fonte: adaptado de Pandolfi *et al.* (2023).

A seguir, serão apresentadas e detalhadas as classes farmacológicas, suas indicações e contraindicações.

↘ Antagonistas beta-adrenérgicos

Os betabloqueadores são utilizados primariamente para o tratamento das síndromes hipertensivas na gestação. O uso dessa classe medicamentosa é relativamente seguro. Existem poucas informações sobre seu uso no primeiro trimestre de gestação e de possível associação com restrição de crescimento fetal, quando utilizadas no segundo e no terceiro trimestres, sobretudo aquelas que não possuem atividade simpaticomimética intrínseca. Os fármacos são propranolol, metoprolol, nadolol e timolol, que pertencem às categorias C e D, quando utilizados no segundo e terceiro trimestres, respectivamente. Além disso, o pindolol, que pertence à categoria B, deve ser escolhido sempre que possível, enquanto o atenolol, que pertence à categoria D, deve ser evitado (Zugaib *et al.*, 2020).

Estudos demonstraram que o labetalol, quando utilizado em hipertensão não severa, pode diminuir o risco de hipertensão severa, além de diminuir proteinúria, pré-eclâmpsia e morte fetal, porém ainda existe a necessidade de mais estudos para uma evidência definitiva (Bone *et al.*, 2022).

↘ Bloqueadores dos canais de cálcio

Na gestação, os bloqueadores dos canais de cálcio se enquadram na categoria C, mas apresentam fortes representantes que são amplamente utilizados na prática médica. Estudos realizados em animais demonstraram potencial teratogênico desse grupo, porém estudos em humanos somente relacionam com baixo peso ao nascer. Fazem parte desse grupo: nifedipino, verapamil, anlodipino, diltiazem e nicardipina. Reações adversas graves, como bloqueio neuromuscular, foram descritas quando o nifedipino foi associado ao sulfato de magnésio,

pois o nifedipino pode potencializar a ação bloqueante muscular do sulfato de magnésio (Fernandes; Sá, 2019).

Estudos demonstraram que o nifedipino de ação prolongada oral, um fármaco da classe dos bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos, pode ser considerado o agente anti-hipertensivo de primeira linha para hipertensão grave na gravidez. O fármaco se apresentou relativamente seguro e não mostrou diferença no risco de hipotensão, resultados maternos e fetais e incidência de efeitos adversos em comparação com o labetalol e a metildopa (Awaludin *et al.*, 2022).

O tratamento para emergência hipertensiva na gestante pode ser feito tanto com nifedipino (10 mg) por via oral quanto com hidralazina IV, sendo que atualmente existe uma tendência a utilizar o nifedipino (Barroso *et al.*, 2021).

▼ Diuréticos

Os diuréticos não são normalmente recomendados na gestação, pelo risco teórico de hipovolemia, repercutindo no crescimento fetal. Entretanto, nas gestantes com hipertensão arterial crônica, a continuação do uso pré-gestacional de diuréticos tiazídicos como a hidroclorotiazida em baixas doses não é prejudicial. Essa classe não foi associada a malformações congênitas. No entanto, seu uso deve ser evitado no período periparto devido aos riscos de trombocitopenia neonatal, sangramentos e distúrbios hidroeletrólíticos (Zugaib *et al.*, 2020). A hidroclorotiazida tem o potencial de ultrapassar a placenta e está associada a trombocitopenia neonatal, sangramentos e distúrbios hidroeletrólíticos, devendo ser evitada em pacientes que não a utilizavam antes da gestação (Fernandes; Sá, 2019).

Outros diuréticos, como espironolactona, categoria D, e furosemina, categoria C, devem ser utilizados na gestação somente se o benefício justificar o risco perinatal potencial, pelo risco e pela pequena experiência de uso na gestação (Zugaib *et al.*, 2020).

Estudos demonstram que o uso pré-parto de diuréticos de alça reduziu a PAD e o débito cardíaco, enquanto o uso pós-parto reduziu a necessidade de medicamentos anti-hipertensivos adicionais. Porém, ainda é um campo que carece de estudos e seu uso deve ser feito com cautela (Malhamé *et al.*, 2023).

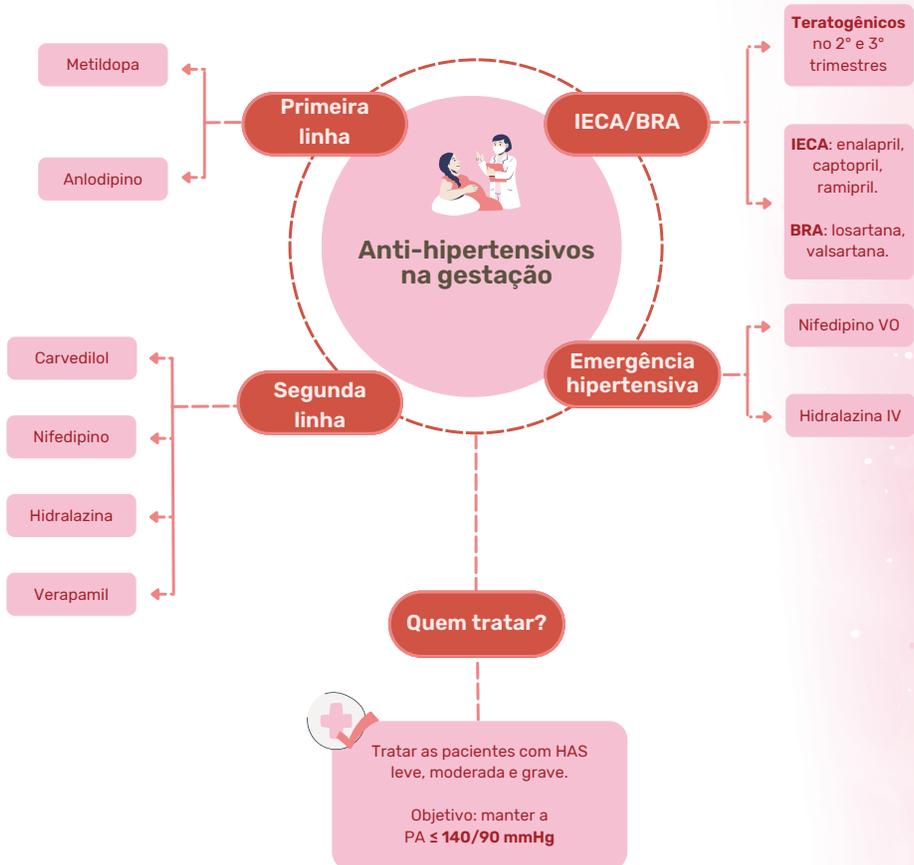
↘ Antagonistas da renina-angiotensina

Os IECAs são atualmente considerados teratogênicos do segundo ao terceiro trimestre de gravidez, devido ao risco de defeitos fetais, tais como: anúria, oligodrômio, hipotensão neonatal, displasia renal, deformidades decorrentes da compressão fetal por oligodrômio (como hipoplasia pulmonar), hipoplasia de ossos do crânio e persistência do ducto arterioso. A mortalidade pré-natal e perinatal nessa situação é grande. Caso a mãe utilize inadvertidamente esses fármacos no segundo ou no terceiro trimestre, deve-se monitorizar cuidadosamente a gravidez à procura de sinais de toxicidade fetal (como oligodrômio, diminuição de crescimento ou sofrimento fetal). A suspensão do fármaco geralmente reverte o oligodrômio, mas danos irreversíveis já podem ter ocorrido, portanto, após o nascimento, o pediatra deve estar atento para possível hipotensão do recém-nascido e anúria (Pandolfi *et al.*, 2023). A exposição a essa classe de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez demonstra risco semelhante de malformações quando comparada à exposição aos demais fármacos utilizados para tratar hipertensão na gravidez.

↳ Bloqueadores centrais

O fármaco mais utilizado da classe dos bloqueadores centrais na gestação é a metildopa. Ela é um fármaco de ação central capaz de ativar receptores alfa 2 centrais e reduzir a pressão arterial. É amplamente utilizada na gestação pelo seu perfil de efetividade e segurança materno-fetal (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1:** A hipertensão arterial é a doença que mais frequentemente complica a gravidez, sendo responsável pelo maior índice de morbimortalidade para o binômio materno-fetal. Dessa forma, o manejo com o uso de medicações adequadas é fundamental. Segundo o Sistema de Avaliação da Segurança dos Fármacos na Gestação, como são classificados os usos de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs)?

- a) Categoria D e Categoria C, respectivamente.
- b) Categoria A e Categoria C, respectivamente.
- c) Categoria D para ambos.
- d) Categoria E para ambos.

 **QUESTÃO 2:** Paciente de 35 anos, gesta 2, para 0, cesárea 1 (G2P0C1A0), procura serviço de pré-natal com idade gestacional (IG) de 12 semanas e 3 dias calculada pela DUM. Informa que é portadora de hipertensão arterial sistêmica (HAS) há 2 anos, fazendo uso regular de anti-hipertensivo até uma semana atrás, quando o suspendeu ao saber do resultado positivo para gravidez através do exame de Beta HCG. Ao exame físico: PA 150/100 mmHg em duas medidas com intervalo de 40 minutos, FC 80 bpm, útero aumentado de volume (compatível com IG calculada), colo uterino GPF. Dentre as opções abaixo, assinale a conduta mais adequada para esta paciente neste momento:

- a) Encaminhar para pronto-atendimento em obstetrícia para realizar propedêutica para síndrome HELLP.
- b) Iniciar metildopa ou nifedipina, orientar a paciente a medir a pressão arterial diariamente e retornar em uma semana

para reavaliação, ou antes deste prazo em caso de elevação da pressão arterial.

- c) Prescrever nifedipina sublingual para tratamento da crise hipertensiva.
- d) Reiniciar captopril nas doses em que já usava e encaminhar paciente para ser acompanhada em pré-natal de alto risco.



QUESTÃO 3 (Adaptado - Residência UFF - Obstetrícia, 2016):

Qual é a droga que produz mais efeito quando a pressão arterial for mais elevada na gestação?

- a) Metildopa
- b) Hidralazina
- c) Nifedipina
- d) Furosemida



QUESTÃO 4: Em relação às síndromes hipertensivas na gravidez, assinale a alternativa **incorreta**:

- a) Hipertensão arterial na gestação é definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg, em pelo menos duas tomadas com intervalo de 4h ou mais.
- b) Um dos fármacos de escolha para a hipertensão gestacional é o enalapril, por seu baixo poder teratogênico e alto potencial hipotensor.
- c) A hipertensão na gestação possui forte relação com o descolamento prematuro de placenta e baixo peso fetal ao nascimento.
- d) Pacientes hipertensas prévias que estavam em uso de diuréticos podem continuar utilizando desde que em baixas doses.

Referências

- PANDOLFI, E. P. *et al.* *Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.
- ZUGAIB, M. *et al.* *Zugaib obstetrícia*. 4. ed. São Paulo: Manole Saúde, 2020.
- ACOG - AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, v. 133, n. 1, e26-e50, 2019. Disponível em: DOI: 10.1097/aog.0000000000003020. Acesso em: 16 abr. 2023.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2019.
- FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia clínica e terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- BARROSO, W. K. S. *et al.* Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021. Disponível em: https://abc-cardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-116-03-0516/0066-782X-abc-116-03-0516.x55156.pdf. Acesso em: 20 abr. 2023.
- VUSSE, D. V. *et al.* Pharmacokinetics of the most commonly used antihypertensive drugs throughout pregnancy methyl dopa, labetalol, and nifedipine: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 78, p. 1763-1776, set. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03382-3>. Acesso em: 22 abr. 2023.
- AWALUDIN, A.; RAHAYU, C.; DAUD, N. A. A.; ZAKIYAH, N. Antihypertensive Medications for Severe Hypertension in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare*, v. 10, n. 2, p. 325, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare10020325>. Acesso em: 22 abr. 2023.
- TITA, A. T. *et al.* Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, v. 386, p. 1781-1792, maio 2022. Disponível em: DOI: 10.1056/NEJMoa2201295. Acesso em: 23 abr. 2023.
- FERNANDES, C. E.; SÁ, M. F. S. *Tratado de obstetrícia Febrasgo*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
- BONE, J. N. *et al.* Oral Antihypertensives for Nonsevere Pregnancy Hypertension: Systematic Review, Network Meta- and Trial Sequential Analyses. *Hypertension*, v. 79, p. 614-628, jan. 2022. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18415>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- KAYE, A. B. *et al.* Review of Cardiovascular Drugs in Pregnancy. *Journal of Women's Health*, v. 28, n. 5, 2019. Disponível em: DOI:10.1089/jwh.2018.7145. Acesso em: 23 abr. 2023.
- MALHAMÉ, I. *et al.* The use of loop diuretics in the context of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, v. 41, n. 1, p. 17-26, jan. 2023. Disponível em: DOI: 10.1097/HJH.00000000000003310. Acesso em: 30 abr. 2023.

Capítulo 6

Antiarrítmicos

Raquel Wohlenberg | Amanda Delai Bortolini | Tayná Nicole Dietzmann |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- Fatores de risco e consequências das arritmias na gestação;
- As diferentes classes de medicamentos antiarrítmicos e como elas agem;
- Quais fármacos antiarrítmicos são seguros para serem usados na gestação;
- Quais os efeitos dos antiarrítmicos para a gestante e o feto.

Introdução

A arritmia é a complicação cardíaca mais frequente na gestação, sendo um fator de risco a presença de doença cardíaca subjacente. Arritmias cardíacas leves, como taquicardia sinusal, extrassístoles ventriculares e supraventriculares, são comuns e apresentam poucos sintomas, não exigindo tratamento medicamentoso (Ramos *et al.*, 2023). A arritmia mais comum na gestação é a taquiarritmia supraventricular (Vaidya *et al.*, 2017). Fibrilação atrial e *flutter* são raros na gestação, assim como taquiarritmia ventricular (Ramos *et al.*, 2023).

Entre as situações que aumentam o risco para o desenvolvimento de arritmias na gestação, destacam-se idade materna avançada (acima de 35-40 anos), *status* econômico da gestante, doença cardiovascular e doença cardíaca congênita subjacentes, bem como comorbidades cardiovasculares, como hipertensão e diabetes (Tamirisa *et al.*, 2022).

Com frequência, essa doença não precisa de intervenções, haja vista que na maioria dos casos tem caráter benigno. Porém, em pacientes sintomáticas, faz-se necessário o uso de medicações para controle dos sintomas (Ramos *et al.*, 2023). A importância de um olhar cuidadoso para a arritmia na gestação se dá devido à possibilidade de evolução, com alterações hemodinâmicas, como redução do débito cardíaco e, conseqüentemente, do fluxo uteroplacentário, podendo trazer repercussões para o feto, além do fato de o intervalo pós-parto ser relacionado com um aumento do risco para eventos cardíacos (Zugaib *et al.*, 2020).

Para manejar as arritmias na gestação, primeiramente devem ser revertidas causas tratáveis, como o desequilíbrio eletrolítico, doenças da tireoide, infecções, anemia e efeitos arritmogênicos de drogas, álcool, cafeína e tabagismo. Além disso, deve ser tentada a manobra vagal antes de qualquer tratamento farmacológico, pois muitas arritmias são resolvidas com essa conduta. Por fim, caso essas medidas não tenham trazido resultado, considera-se agentes antiarrítmicos ou medidas não farmacológicas, como cardioversão e ablação por radiofrequência (Zugaib *et al.*, 2020).

É importante ressaltar que os agentes antiarrítmicos devem ser usados somente se houver persistência da arritmia e se for sintomática, usando a menor dose terapêutica e evitando seu uso durante o primeiro trimestre, tendo em vista que todos os antiarrítmicos têm potencial de causar mal à mãe e ao feto e há uma dificuldade de se realizar estudos por questões éticas. Portanto, uma avaliação cuidadosa da eficácia

e da segurança deve ser realizada antes do início do tratamento (Kron; Conti, 2007).

Os medicamentos antiarrítmicos são divididos em quatro classes, conforme demonstra o Quadro 1.

Quadro 1 – Classes de medicamentos antiarrítmicos

Classe I	Bloqueadores de canal de sódio	Quinidina, lidocaína, flecainida
Classe II	Betabloqueadores	Metoprolol, propranolol, bisoprolol, atenolol
Classe III	Bloqueadores dos canais de potássio	Amiodarona, sotalol
Classe IV	Bloqueadores dos canais de cálcio	Verapamil, diltiazem

Fonte: adaptado de Lüllmann *et al.* (2017).

Classe I – bloqueadores de canal de sódio

Os antiarrítmicos da classe I, também conhecidos como bloqueadores de canal de sódio, atuam bloqueando canais de Na^+ voltagem-sensíveis. Eles agem diminuindo a velocidade de despolarização e reduzindo a velocidade de condução, interrompendo, assim, estimulações circulantes nos átrios e ventrículos. Além disso, esses fármacos possuem uma propriedade chamada dependência de uso, que pode ser explicada como uma facilidade para ligarem-se em canais que estão abertos ou inativados, mostrando maior grau de bloqueio em tecidos que são despolarizados frequentemente. Essa característica possibilita que esses fármacos bloqueiem células que disparam em uma frequência muito alta, não interferindo na frequência normal baixa de batimentos cardíacos (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

Dentro da classe I, ainda há outra divisão, classificando os fármacos em:

- Classe IA, que são fármacos que prolongam o potencial de ação, tendo como representantes a quinidina e a procainamida;
- Classe IB, que são fármacos que diminuem o potencial de ação, tendo como representante a lidocaína;
- Classe IC, que são fármacos em que o potencial de ação permanece igual, tendo como representantes a flecainida e a propafenona (Lüllmann *et al.*, 2017).

Em gestantes, a quinidina (classe IA) é considerada um dos antiarrítmicos mais seguros. Ela cruza a placenta e os níveis séricos do feto se equiparam aos níveis séricos da mãe. Seu uso não foi associado a risco maior de malformações fetais, no entanto, pode causar trombocitopenia fetal e trabalho de parto prematuro. Também da classe IA, a procainamida tem poucos estudos dos seus efeitos na gestação. Com base nos poucos relatos de caso, é considerada segura para uso, mesmo no primeiro trimestre (Schüler-Faccini *et al.*, 2011).

A lidocaína (classe IB) é considerada um fármaco seguro, mas pode causar bradicardia e acidose fetal. Já a flecainida é usada habitualmente para tratamento intrauterino de taquicardia fetal no segundo e no terceiro trimestres, sem evidências sobre a segurança do seu uso no primeiro trimestre, haja vista que foi comprovada teratogenia em estudos em animais (Ramlakhan *et al.*, 2022).

Classe II – bloqueadores de adrenoceptores beta (betabloqueadores)

Os antiarrítmicos da classe II, também conhecidos como betabloqueadores ou beta-antagonistas adrenérgicos, atuam reduzindo a despolarização de fase 4. Esse mecanismo deprime a automaticidade,

prolonga a condução atrioventricular e diminui a frequência e a contratilidade cardíacas. Eles são usados no tratamento de taquiarritmias, que são causadas por um aumento da atividade simpática. Os betabloqueadores são muito utilizados na prevenção de arritmias ventriculares ameaçadoras à vida que podem ocasionar infarto do miocárdio (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). Na gestação, os betabloqueadores (metoprolol, propranolol, bisoprolol e atenolol) são considerados seguros, mas podem causar bradicardia e hipoglicemia fetais, bem como restrição de crescimento intrauterino. O atenolol é o menos preferível dos betabloqueadores, pois pode causar uma possível teratogenia no primeiro trimestre (Ramlakhan *et al.*, 2022). O pindolol é o betabloqueador mais seguro para ser usado durante a gestação, não tendo efeitos adversos significativos (Tamirisa *et al.*, 2022).

IMPORTANTE

O pindolol é o betabloqueador mais seguro para ser usado na gestação.

Classe III – bloqueadores dos canais de potássio

Os antiarrítmicos da classe III, também conhecidos como bloqueadores dos canais de potássio, atuam bloqueando os canais de K^+ e, dessa forma, diminuem o efluxo de potássio durante a repolarização das células cardíacas. Eles agem atrasando a repolarização do potencial de ação e prolongando o período refratário efetivo, aumentando a refratariedade, até que as células musculares cardíacas sejam estimuladas novamente (Lüllmann *et al.*, 2017). Essa classe tem como representantes a amiodarona, o dronedarona, o sotalol e o vernacalanto.

Em gestantes, a amiodarona não é segura, não devendo ser usada, a menos que a arritmia materna não responda a outros fármacos e cause risco de vida para a mãe (Schüler-Faccini *et al.*, 2011). Seu uso pode causar distúrbios da tireoide fetal, mas é justificado no tratamento agudo. Já o sotalol é uma medicação considerada segura para uso na gestação, mas pode causar bradicardia e hipoglicemia fetal (Ramlakhan *et al.*, 2022).

Classe IV – bloqueadores dos canais de cálcio

Os antiarrítmicos da classe IV são conhecidos como bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridinas, tendo como representantes o verapamil e o diltiazem. Seu principal efeito se dá no músculo liso vascular e no coração, sendo que o verapamil tem maior efeito no coração e o diltiazem tem ação intermediária entre coração e músculo liso vascular (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

Esses fármacos somente se ligam a canais voltagem-sensíveis, despolarizados abertos no coração, o que faz com que diminua a corrente de entrada levada pelo cálcio. Eles são dependentes de uso, assim como os fármacos da classe I. Outra ação é a diminuição da velocidade de condução em tecidos que dependem de correntes de cálcio, como os nós atrioventricular e sinoatrial. Sua eficácia é maior em arritmias atriais do que em ventriculares e são muito usados no tratamento de taquicardia supraventricular (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

Na gestação, o verapamil é considerado provavelmente seguro, mas pode induzir tocolise e causar hipotensão materna, com consequente sofrimento fetal. Já o diltiazem não tem muitos estudos em humanos, porém, em animais, tem uma possível teratogenicidade (Ramlakhan *et al.*, 2022).

Outros antiarrítmicos

Além das quatro classes de antiarrítmicos já apresentadas, também são utilizados outros medicamentos para controle de arritmias que não se enquadram em nenhuma delas. Dentre eles, apresentam-se a digoxina, que é um glicosídeo cardíaco, e a adenosina, que é um nucleosídeo.

- **Digoxina:** é um glicosídeo cardíaco que atua inibindo a bomba Na^+/K^+ -adenosina trifosfatase (ATPase); ele diminui o período refratário nas células miocárdicas atriais e ventriculares e prolonga o período refratário efetivo, diminuindo a velocidade de condução no nó atrioventricular; é usado para controle da velocidade de resposta ventricular na fibrilação ou no *flutter* atrial, que não são arritmias comuns na gestação. Seu uso deve ser cuidadoso, pois, em concentrações tóxicas, pode causar batimentos ventriculares ectópicos, resultando em taquicardia ventricular e fibrilação (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016); na gestação, o seu uso é considerado seguro (Ramlakhan *et al.*, 2022).
- **Adenosina:** é um nucleosídeo que atua diminuindo a velocidade de condução, prolongando o período refratário e diminuindo a automaticidade no nó atrioventricular; quando usada de maneira intravascular, é o fármaco de escolha para o tratamento de taquicardia supraventricular aguda, a taquiarritmia mais comum na gestação. A duração da adenosina é curta, devido à rápida captação pelos eritrócitos e pelas células endoteliais (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016); na gestação, o seu uso é considerado seguro (Ramlakhan *et al.*, 2022); é considerada como primeira escolha no tratamento de taquiarritmias supraventriculares durante a gestação por ser de rápida ação, ter meia-vida curta e ter uma transferência placentária reduzida devido à sua rápida eliminação (Schüler-Faccini *et al.*, 2011).

O Quadro 2 informa sobre os antiarrítmicos e suas principais características.

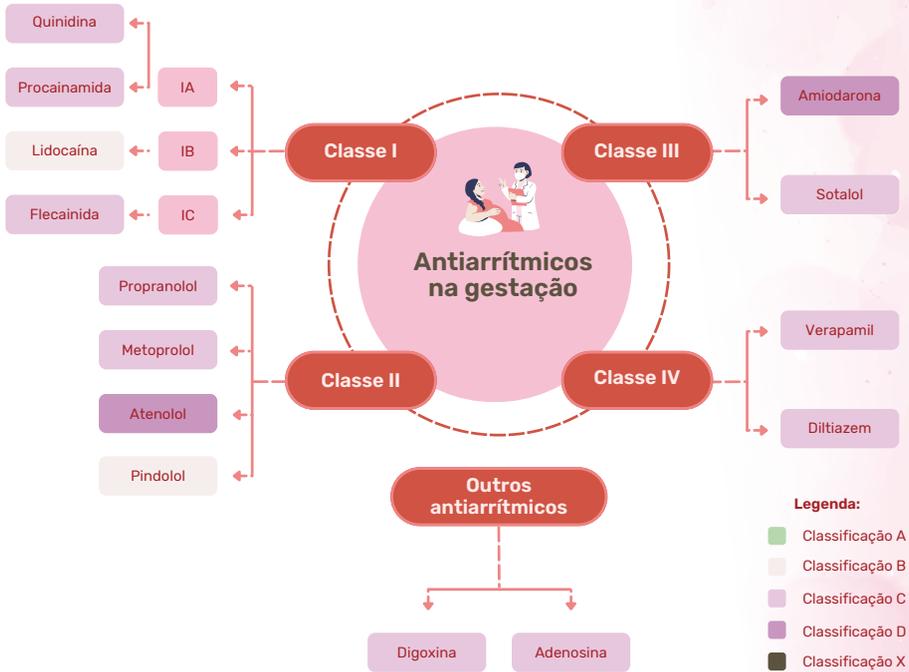
Quadro 2 – Classificação quanto à segurança dos fármacos antiarrítmicos na gestação

Fármaco	Classe	Classificação
Quinidina	IA	C
Procainamida	IA	C
Lidocaína	IB	B
Flecainida	IC	C
Propranolol	II	C
Metoprolol	II	C
Atenolol	II	D
Pindolol	II	B
Amiodarona	III	D
Sotalol	III	C
Verapamil	IV	C
Diltiazem	IV	C
Digoxina	Outros antiarrítmicos	C
Adenosina	Outros antiarrítmicos	C

Legenda: A = sem risco fetal em estudos controlados; B = sem riscos em fetos humanos, apesar do possível risco animal ou nenhum risco em estudos com animais, mas faltam estudos em humanos; C = o risco em humanos não pode ser descartado; estudos em animais podem ou não mostrar risco; D = evidência de risco para fetos humanos; X = contraindicados na gestação.

Fonte: adaptado de Tamirisa *et al.* (2022).

Mapa mental



Questionário

QUESTÃO 1: Conhecidos como a classe II dos antiarrítmicos:

- Bloqueadores dos canais de cálcio
- Betabloqueadores
- Bloqueadores dos canais de potássio
- Bloqueadores dos canais de sódio

QUESTÃO 2: São fatores de risco para a arritmia na gestação, **ex-ceto:**

- Diabetes
- Hipertensão
- Doença cardíaca prévia
- Gestante com menos de 30 anos

 **QUESTÃO 3:** É considerado o betabloqueador mais seguro para ser usado em gestantes:

- a) Metoprolol
- b) Propranolol
- c) Pindolol
- d) Atenolol

 **QUESTÃO 4:** É um nucleosídeo que não se encaixa em nenhuma das classes de antiarrítmicos:

- a) Adenosina
- b) Digoxina
- c) Amiodarona
- d) Atenolol

Referências

RAMOS, J. G. L. *et al.* *Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

VAIDYA, V. R. *et al.* Burden of Arrhythmia in Pregnancy. *Circulation*, v. 135, p. 619-621, 2017. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026681>. Acesso em: 19 abr. 2023.

ZUGAIB, M. *et al.* *Zugaib obstetrícia*. 4. ed. São Paulo: Manole Saúde, 2020.

KRON, J.; CONTI, J. B. Arrhythmias in the pregnant patient: Current concepts in evaluation and management. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, v. 19, p. 95-107, ago. 2007. Disponível em: http://barbarajonesleveliii.weebly.com/uploads/1/1/8/5/11852522/arrhythmias_in_the_pregnant_patient_current_concepts_in_evaluation_and_management.pdf. Acesso em: 10 abr. 2023.

LÜLLMANN, H. *et al.* *Farmacologia*. 7. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2017.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. *Farmacologia ilustrada*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

TAMIRISA, K. P. *et al.* Arrhythmias in Pregnancy. *JACC Clinical Electrophysiology*, v. 8, n. 1, p. 120-135, jan. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405500X21009063?via%3Dihub>. Acesso em: 15 abr. 2023.

SCHÜLER-FACCINI, L.; SANSAVERINO, M. T.; ABECHÉ, A. M.; VIANNA, F. S.; SILVA, A. A. *Manual de teratogênese em humanos*. Rio de Janeiro: Febrasgo, 2011.

RAMLAKHAN, K. P. *et al.* Supraventricular arrhythmia in pregnancy. *Heart*, v. 108, n. 21, p. 1674-1681, nov. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9606519/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

REGITZ-ZAGROSEK, V. *et al.* ESC Scientific Document Group. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*, v. 39, n. 34, p. 3165-3241, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165544/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

SRIDEVI, C. Arrhythmia in Pregnancy. *Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women*, v. 3, p. 132-138, 2018. Disponível em: https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1676548#JR_42. Acesso em: 15 abr. 2023.

Capítulo 7

Anticoagulantes

Giovana Rugeri | Raquel Wohlenberg | Amanda Delai Bortolini |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- Introdução geral aos anticoagulantes;
- Farmacocinética e farmacodinâmica dos anticoagulantes;
- Anticoagulantes na gestação;
- Trombose na gestação.

Os anticoagulantes

A coagulação é um processo caracterizado por uma cascata de reações a partir de um estímulo ou de uma lesão endotelial que desencadeia diversos fatores de coagulação, começando pela ativação das plaquetas. Assim, a partir de uma série de reações químicas, é formada a trombina, que finalmente termina por converter o fibrinogênio (proteína solúvel do plasma) em longos filamentos de fibrina (insolúvel), formando coágulo estável, que impede a saída de sangue. Logo após a regeneração do vaso lesionado, ocorre o processo de fibrinólise, que irá dissolver esse coágulo, regenerando o vaso lesionado (Júnior, 2012).

A propriedade do corpo em formar esses coágulos é essencial para manter a hemostasia, porém a coagulação excessiva aumenta o risco de algumas comorbidades, como infarto agudo do miocárdio, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral (AVC) e até embolia (Meneghelo; Barroso, 2018). Logo, tem-se a necessidade de utilizar medicamentos que afetem a capacidade do organismo de formar as redes de fibrina. Os principais fármacos anticoagulantes utilizados para esse tratamento e que serão o foco deste capítulo são a heparina (inibidor indireto da trombina, agindo através da interação com outras proteínas ou vias metabólicas alterando o funcionamento da cascata de coagulação), administrada endovenosamente, e a varfarina (antagonista da vitamina K), administrada por via oral. Os anticoagulantes orais diretos (*direct oral anticoagulants*, DOACs) são medicamentos mais recentes que inibem diretamente a trombina, proteínas potentes necessárias para que ocorra a coagulação, exemplos de DOACs incluem dabigatrana, apixabana, edoxabana e rivaroxabana.

As principais contraindicações para o uso desses medicamentos são tendência a hemorragia ou discrasia sanguínea, cirurgia recente ou possibilidade de cirurgia, sangramento associado à ulceração ativa ou sangramento evidente, pacientes senis não supervisionados, hipertensão não controlada, hipersensibilidade conhecida a anticoagulantes orais ou falta de condições socioeconômicas e cognitivas (Meneghelo; Barroso, 2018).

Igualmente, é importante relacionar o uso desses fármacos com a fase gestacional da mulher, visto a alta frequência dessas patologias em mulheres em idade reprodutiva e a importância de sua possível repercussão. Assim, justifica-se a necessidade do estudo da segurança do uso dos fármacos anticoagulantes na gestação, já que, no âmbito da terapêutica medicamentosa na gravidez, oscila-se entre a certeza de que tudo é nocivo e a relativa crença de que tudo é seguro até que se prove o contrário (Osorio-de-Castro; Paumgartten; Silver, 2004).

Farmacocinética

A **heparina não fracionada** (HNF) é administrada por via parenteral (intravenosa ou subcutânea), tendo início rápido e efeito curto (30 minutos a 2 horas), não agindo sobre coágulos já formados, mas prevenindo sua formação, a partir da inibição da formação de trombina e fibrina, ativando a antitrombina III, tendo um efeito mais anticoagulante do que antitrombótico (Carrasco, 2022). A HNF é metabolizada pelo sistema reticuloendotelial e pelo fígado, sendo sua cinética de eliminação dependente da dose. Tem uma meia-vida de 1-5 horas. Quando a HNF é utilizada em doses terapêuticas, recomenda-se a via intravenosa contínua com bomba de infusão. Nesse caso, a dosagem deve ser ajustada de acordo com o peso do paciente, iniciando com um *bolus* de 80 UI/kg de peso/hora (Carrasco, 2022).

A **heparina de baixo peso molecular** (HBPM) tem melhor biodisponibilidade por via subcutânea, com meia-vida mais longa (12-24 horas). É melhor absorvida por via subcutânea e apresenta alto índice de biodisponibilidade quando administrada por essa via. O metabolismo é hepático e a excreção, renal. Nenhuma heparina atravessa a barreira placentária (Carrasco, 2022). Algumas propriedades da HBPM se destacam em relação às da HNF, como menor ligação a proteínas plasmáticas e proteínas de fase aguda, menor ligação aos macrófagos e células endoteliais, menor ligação às plaquetas e fator plaquetário, menor ligação aos osteoblastos. Tais diferenças proporcionam vantagens terapêuticas, como resposta anticoagulante mais previsível, meia-vida plasmática mais longa, maior biodisponibilidade, redução da trombocitopenia induzida pela heparina e menor osteopenia. Essas propriedades permitem que a HBPM possa ser usada uma ou duas vezes ao dia por via subcutânea, sem necessidade de linha venosa e bomba de infusão e com monitorização laboratorial mínima (Maciel, 2002).

Os **anticoagulantes orais** (destaque para varfarina) são administrados por via oral, com tempo de latência para efeito total que varia de 12 a 48 horas, pois seu mecanismo de ação depende de seu efeito sobre a vitamina K. Possuem um baixo peso molecular e são altamente lipossolúveis. Sua absorção é feita pelo trato gastrointestinal, com tempo de meia-vida de 30 horas (24-36 horas). São excretados pelos rins e pelas fezes, 2% no estado livre. O efeito anticoagulante da varfarina demora entre 3 e 7 dias para se manifestar. Na presença de outros medicamentos – ácido acetilsalicílico (AAS), cefalosporinas, amiodarona, fluconazol –, a meia-vida e a biodisponibilidade podem ser afetadas (Carrasco, 2022).

Farmacodinâmica

A **HNF** e a **HBPM** exercem a sua ação anticoagulante através da ativação da antitrombina III, que tem a sua atividade acelerada em até 1.000 vezes no sentido de inibir os fatores de coagulação IIa e Xa e, em menor proporção, IXa, XIa e XIIa. A ligação da HNF e da HBPM à antitrombina III depende da presença de uma única sequência de pentassacarídeos contida em cerca de um terço das moléculas de heparina. Os dois terços restantes têm mínima atividade anticoagulante nas concentrações terapêuticas usuais. Essa sequência de pentassacarídeos confere alta afinidade da HNF e da HBPM pela antitrombina III. Qualquer molécula de heparina ou HBPM que contenha o pentassacarídeo pode inibir a ação Xa simplesmente pela ativação da antitrombina III. Para inativar a trombina (IIa), a HNF ou a HBPM tem que se ligar à antitrombina III e ao fator IIa simultaneamente, formando um complexo ternário, que só ocorre com cadeias mais longas, com pelo menos 18 sacarídeos (Maciel, 2002).

As complicações mais relevantes do uso de HNF e HBPM são hemorragias, trombocitopenia e osteoporose. São contraindicações para esses fármacos: sangramentos (mais frequente da HNF devido à sua

ação antitrombina), trombocitopenia, osteoporose, necrose cutânea, insuficiência hepática e renal, lesões ulcerativas gastrointestinais, pericardite, hipertensão arterial, AVC hemorrágico, trombocitopenia grave, deficiência do fator de coagulação, distúrbios de coagulação graves, entre outros (Carrasco, 2022).

A **varfarina** atua como antagonista da vitamina K, inibindo redutases envolvidas na síntese de hidroquinona a partir do epóxido redutase. A inibição da conversão cíclica da vitamina K induz a produção e a secreção hepática de proteínas descarboxiladas ou parcialmente carboxiladas, que apresentam 10% a 40% da atividade biológica normal. A varfarina não tem efeito sobre a atividade de moléculas plenamente carboxiladas na circulação e em doses terapêuticas, diminuindo em 30% a 50% a quantidade total dos fatores II, VII, IX e X. Por conseguinte, o tempo necessário para que a atividade de cada fator plasmático alcance um novo estado de equilíbrio dinâmico após o início da terapia, ou ao seu ajuste, depende da taxa de depuração individual. Tendo em vista que a meia-vida de alguns fatores de coagulação, como a do fator II (59 horas), em especial, é longa, o efeito antitrombótico pleno após a instituição da terapia com varfarina só é atingido após alguns dias, apesar de o tempo de protrombina (TP) poder aumentar logo após sua administração, em virtude da redução rápida de fatores com uma meia-vida menor, em especial o fator VII (6 horas) (Kalil *et al.*, 2008).

As complicações mais importantes e frequentes que podem ocorrer com o uso da varfarina são as hemorragias, que podem ter relação com o valor da RNI, além de reações de hipersensibilidade, icterícia colestática, hepatite, vasculites, náuseas, vômitos, diarreia e alopecia. São contraindicados em presença de discrasias sanguíneas associadas à hemorragia ou à trombocitopenia, aneurismas cerebrais ou dissecantes, hemorragia cerebral comprovada ou suspeita, hipertensão arterial não controlada, ulcerações ou lesões ativas do trato gastrointestinal ou urinário, cirurgias

neuroológicas, oftalmológicas e urológicas recentes, traumas recentes, alcoolismo crônico e insuficiência hepática (Kalil *et al.*, 2008).

Anticoagulante na gestação

A anticoagulação na gestação é uma associação que, frequentemente, gera dilema à beira do leito, uma vez que significa reprogramar a fisiologia da coagulação na tentativa de combater o tromboembolismo e a hemorragia materna, juntamente com a tentativa de proteção dos efeitos teratogênicos para o feto. Todos os regimes de anticoagulação estão associados a riscos para a mãe e o feto, e o manejo será planejado de forma-base individual (Lester *et al.*, 2023). De modo geral, pode-se afirmar que na gestante existe um risco 6 vezes maior de ocorrência do tromboembolismo venoso e que a trombose venosa profunda (TVP) incide em 1 a 2 casos por 1.000 gestações (Schüler-Faccini *et al.*, 2011).

As indicações de uso de anticoagulantes na gestação podem ser permanentes, que são recomendadas às mulheres que apresentam condições trombogênicas pré-gestacionais e cujo benefício supera os riscos, como em casos de próteses mecânicas cardíacas e fibrilação atrial (indicações mais frequentes). Embora a gravidez seja um período relativamente curto, o estado de hipercoagulabilidade materna favorece o aumento das taxas de embolia. Já a anticoagulação transitória é indicada em estados clínicos inexistentes antes da gestação. Nesse grupo, destacam-se a TVP e o tromboembolismo pulmonar. A embolia pulmonar incide em aproximadamente 16% das pacientes com TVP não tratada, sendo que dois terços dos eventos acontecem durante a gestação e o restante nas primeiras semanas após o parto (Avila; Grinberg, 2005).

A **heparina** é uma mistura de grandes moléculas polares, tem alto peso molecular e, pelo seu grande tamanho, não cruza a barreira placentária ou é excretada no leite materno. A HNF subcutânea em doses ajustadas é uma abordagem aceitável para a profilaxia na mulher grávida com

anticorpos antifosfolipídios e antecedentes de trombose venosa. Já o uso da HBPM durante a gestação pode ser mais vantajoso por causa de sua meia-vida mais longa que a da convencional, o que pode permitir dose única diária, além de reduzir a necessidade de monitorar o efeito anticoagulante e diminuir a trombocitopenia induzida pela heparina. Seu uso parece também estar associado à diminuição do risco de osteoporose provocada pela heparinização em longo prazo (Schüler-Faccini *et al.*, 2011).

No entanto, a **varfarina** (cumarínico) cruza a barreira placentária e é potencialmente teratogênica, especialmente no primeiro trimestre. A extensa literatura sobre o assunto aponta como maiores problemas a embriopatia (síndrome da varfarina fetal), defeitos do sistema nervoso central, aborto espontâneo, natimortalidade, prematuridade e hemorragias. As principais anomalias associadas à exposição no primeiro trimestre da gestação (síndrome da varfarina fetal) são defeitos esqueléticos, incluindo hipoplasia nasal (por falha no desenvolvimento do septo nasal) e condrodisplasia punctata (calcificações puntiformes das epífises ósseas), além de anomalias oftálmicas (cegueira, atrofia óptica, microftalmia), especialmente quando a droga também é usada no segundo e no terceiro trimestres. Pode ocorrer, ainda, peso ao nascimento abaixo do percentil 10 para a idade gestacional (restrição de crescimento intrauterino), retardo mental, convulsões, escoliose, anomalias do sistema nervoso central, perda auditiva e, mais raramente, cardiopatia congênita (Schüler-Faccini *et al.*, 2011). Estudos com gestantes que utilizaram cumarínicos ao longo de toda a gravidez encontraram taxas de 6% dos fetos expostos com malformações e 1% com hemorragias; em 4% dos casos, ocorreu morte intrauterina. Contudo, o risco materno da interrupção de anticoagulação por varfarina é significativo, levando a maiores índices de mortalidade (Ramos *et al.*, 2023).

Considerando o exposto, a escolha do melhor medicamento baseia-se nos riscos de teratogenia fetal e tromboembolismo materno. Os anticoagulantes cumarínicos (varfarina) apresentam baixo peso mole-

cular e, portanto, atravessam a barreira placentária, já a HBPM é segura para o feto, pois é composta por moléculas grandes que não atravessam a placenta, e pode ser administrada ambulatorialmente (Zugaib *et al.*, 2020). Logo, é possível aferir que existe a preferência pelo uso de HNF e HBPM durante a gravidez, visto que a varfarina aumenta o risco de malformações estruturais e outros desfechos adversos na gestação.

Trombose na gestação

A trombose venosa profunda (TVP) é caracterizada pela formação de trombos (coágulos) no sistema venoso profundo, sendo os membros inferiores os mais acometidos, causando obstrução total ou parcial ao fluxo sanguíneo. Sua ocorrência está relacionada a alterações em um ou mais elementos da tríade Virchhoff – estase, lesão endotelial e elementos da coagulação. Dessa forma, pacientes restritos ao leito, submetidos a cirurgias de grande porte, vítimas de trauma, em uso de cateteres venosos, com diagnóstico de trombofilias ou câncer são mais propensos ao desenvolvimento dessa doença (Junior *et al.*, 2008).

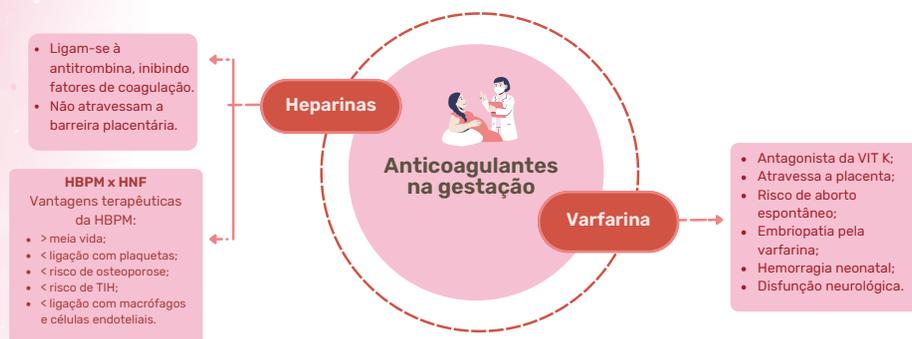
A TVP e a embolia pulmonar (EP) são as principais causas de mortalidade materna periparto. Em pacientes com história prévia de tromboembolismo venoso (TEV) que não estão em terapia anticoagulante de longo prazo, as diretrizes de prática clínica da Sociedade Americana de Hematologia de 2018 recomendam que todas essas mulheres recebam profilaxia anticoagulante pós-parto. Durante o período pré-parto, recomenda-se que as mulheres com características de alto risco (TEV prévio não provocado ou relacionado a hormônios) recebam profilaxia anticoagulante. No entanto, a dose profilática ideal de heparina permanece obscura e ainda é uma questão controversa, devido aos riscos de sangramento durante a gravidez (Lima *et al.*, 2022).

É importante ressaltar que o TEV que ocorre durante a gravidez, em estado pós-parto, em associação com CHCs (anticoncepcional hor-

monal combinado) ou terapia de reposição hormonal, está associado a um risco reduzido de recorrência após a descontinuação do anticoagulante em comparação com o TEV não provocado (6% *vs* 17% em 5 anos para usuárias de estrogênio *versus* não usuárias no momento do primeiro TEV) (DeLoughery; Bannow, 2022).

O tratamento anticoagulante tem como finalidades: prevenir o TEV, evitar malefícios ao feto (hemorragia, teratogênese, malignidade e mutações genéticas), aliviar os sintomas agudos e desconfortáveis da mulher, minimizar as sequelas pós-flebíticas dessa afecção, além de prevenir as complicações da trombofilia já citadas anteriormente. Dessa forma, o início do tratamento deve ser o mais precoce possível. A HBPM e a heparina convencional não atravessam a barreira placentária, ao contrário da varfarina, que apresenta risco de malformação fetal, especialmente entre a 6^a e a 12^a semanas da gestação, além de proporcionar maiores complicações hemorrágicas. Portanto, a varfarina deve ser evitada no período gestacional (Kalil *et al.*, 2008). Logo, é fundamental ressaltar a importância do aconselhamento pré-concepcional para pacientes em uso de anticoagulantes que possam engravidar ou já estejam gestando.

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1:** Algumas propriedades da HBPM se destacam em relação às da HNF, qual a propriedade que **não** está correta:

- a) menor ligação a proteínas plasmáticas e proteínas de fase aguda.
- b) menor ligação a macrófagos e células endoteliais.
- c) maior ligação a plaquetas e fator plaquetário.
- d) menor ligação a osteoblastos.

 **QUESTÃO 2** (adaptado de Unifil 2021): A heparina é um anti-coagulante potente, utilizado para reduzir a capacidade de coagulação do sangue e ajudar a prevenir a formação de coágulos prejudiciais nos vasos sanguíneos, sendo usado frequentemente nos serviços de saúde. Assinale a alternativa correta em relação aos cuidados na administração do medicamento:

- a) Pacientes com hemofilia podem receber o medicamento.
- b) Se prescrita por via subcutânea, não realizar rodízio do local de aplicação.
- c) Após aplicação do medicamento, o local de escolha deve ser massageado para favorecer a sua absorção.
- d) Observar presença de hematomas, sinais de sangramentos, lesões na pele e reações alérgicas durante a administração e a manutenção da terapia medicamentosa.

 **QUESTÃO 3 (CEFETBAHIA 2019):** “Um anticoagulante para ser ideal deve impedir a ocorrência de uma trombose patológica e limitar a lesão por reperfusão, propiciando uma resposta normal à lesão vascular” (Katzung, 2014, p. 604).

Considerando a farmacologia aplicada aos anticoagulantes, analise as assertivas e identifique com V as verdadeiras e com F as falsas:

- () A varfarina é um anticoagulante inibidor direto da trombina.
- () A heparina não fracionada e a heparina de baixo peso molecular são inibidores indiretos da trombina.
- () A ação anticoagulante excessiva da heparina pode ser tratada usando-se o sulfato de magnésio, que tem efeito antagônico à heparina.

A alternativa que contém a sequência correta, de cima para baixo, é:

- a) V - F - F
- b) V - V - V
- c) V - F - V
- d) F - V - F
- e) V - V - F

 **QUESTÃO 4 (NUCEPE UESPI 2017):** Com relação à terapia com anticoagulante, é **correto** afirmar que:

- a) Varfarina é mais segura que heparina durante a gestação.
- b) O INR é usado para o controle terapêutico de heparina.
- c) Heparina de baixo peso molecular pode ser usada por via oral.
- d) A vitamina K é usada para reverter a ação da varfarina.
- e) Deve ser usada por toda a vida após um único episódio de embolia pulmonar.

Referências

- JÚNIOR, Itamar. *Princípios da farmacologia básica em ciências biológicas e da saúde*. 2. ed. São Paulo: Editora Rideel, 2012.
- MENEGHELO, Zilda; BARROSO, Cecília. *Guia prático de anticoagulação oral*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.
- RAMOS, J. G. L. *et al. Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.
- ZUGAIB, M. *et al. Zugaib obstetrícia*. 4. ed. São Paulo: Manole Saúde, 2020.
- OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; PAUMGARTTEN, F. J. R.; SILVER, L. D. O uso de medicamentos na gravidez. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 9, n. 4, p. 987-996, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1413-81232004000400019>.
- LIMA, J.; DOMINGUES, A. P.; AMARAL, A. C.; BORGES, A.; NOGUEIRA-SILVA, C.; FÁTIMA, S.; INÊS, M.; PINTO, L.; GUIMARÃES, M. Prevention of Venous Thromboembolism in Pregnancy, Delivery, and Postpartum: Clinical Guideline. *Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa*, v. 16, n. 1, p. 75-81, 2022.
- LESTER, W.; WALKER, N.; BHATIA, K.; CIANTAR, E.; BANERJEE, A.; TRINDER, J.; ANDERSON, J.; HODSON, K.; SWAN, L.; BRADBURY, C.; WEBSTER, J.; TOWER, C. British Society for Haematology guideline for anticoagulant management of pregnant individuals with mechanical heart valves. *British Journal of Haematology*, p. 1-14, jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.18781>.
- CARRASCO, V. Farmacología Básica y Clínica de los Anticoagulantes Basic and Clinical Pharmacology of Anticoagulants. *Revista "Cuadernos"*, v. 63, n. 1, p. 55-63, 2022. DOI: http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v63n1/v63n1_a09.pdf.
- AVILA, W. S.; GRINBERG, M. Anticoagulação, gravidez e cardiopatia: uma tríade, três domínios e cinco momentos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 84, n. 1, p. 44-48, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2005000100010>.
- DELOUGHERY, E.; BANNOW, B. S. Anticoagulant therapy for women: implications for menstruation, pregnancy, and lactation. *Hematology*, United States, v. 2022, n. 1, p. 467-473, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000401>.
- SCHÜLER-FACCINI, L.; SANSAVERINO, M. T.; ABEICHE, A. M.; VIANNA, F. S.; SILVA, A. A. *Manual de teratogênese em humanos*. Rio de Janeiro: Febraso, 2011.
- MACIEL, R. Heparina de baixo peso molecular no tratamento da tromboembolia pulmonar. *Jornal de Pneumologia*, v. 28, n. 3, p. 137-142, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0102-35862002000300005>.
- KALIL, J. A.; JOVINO, M. A. C.; LIMA, M. A. de; KALIL, R.; MAGLIARI, M. E. R.; DI SANTO, M. K. Investigação da trombose venosa na gravidez. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 7, n. 1, p. 28-37, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1677-54492008000100006>.

JUNIOR, M. A. das N.; MELO, R. C.; JUNIOR, A. M. de O. G.; PROTTA, T. R.; RABONI, E.; IWASAKI, M. L. S. Trombose venosa profunda: perfil dos pacientes tratados em regime hospitalar. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 54, n. 3, p. 220-224, 2008.

Capítulo 8

Antidepressivos e ansiolíticos benzodiazepínicos

Maria Clara Tonini Pagliarin | Giovana Rugeri | Raquel Wohlenberg |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- Características e sintomas de depressão e ansiedade;
- A farmacodinâmica e farmacocinética dos principais fármacos utilizados para tratar essas patologias;
- O uso de antidepressivos na gestação e suas contraindicações;
- O uso de ansiolíticos benzodiazepínicos na gestação e suas contraindicações.

Os antidepressivos

A característica essencial do transtorno depressivo maior (TDM) é um período de ao menos duas semanas de humor deprimido, com anormalidades das funções neurovegetativas (alteração de apetite, peso ou sono), da atividade psicomotora (perda de energia e interesse, agitação ou lentificação) e da cognição (sentimentos de desvalia, desesperança ou culpa inapropriada), assim como ansiedade e ideação suicida. Os sintomas devem estar presentes na maior parte do dia, quase todos

os dias. A prevalência de TDM no Brasil é de 16,8% ao longo da vida e de 7,1% no último ano. Seu curso é crônico e recorrente, frequentemente associado a incapacitação funcional e comprometimento da saúde física.

Os pacientes deprimidos apresentam limitação de suas atividades e comprometimento do bem-estar, além de utilizarem mais serviços de saúde (Volpato *et al.*, 2015). Pacientes que apresentam um episódio depressivo maior e que recebem tratamento com qualquer antidepressivo costumam demonstrar melhora dos sintomas. Quando essa melhora alcança o nível de 50% ou mais de redução dos sintomas, é considerada como “resposta”. Essa resposta costumava ser o objetivo do tratamento com antidepressivos, visando a redução substancial dos sintomas. Entretanto, nos últimos anos, houve uma mudança significativa no paradigma do tratamento antidepressivo. Atualmente, a terapia tem por objetivo a remissão completa dos sintomas, bem como a manutenção desse nível de melhora (Stahl *et al.*, 2014).

Neste capítulo, serão abordadas as classes de antidepressivos mais amplamente utilizadas nos dias atuais, que são: inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina, noradrenalina e antidepressivos tricíclicos, sua farmacocinética, sua farmacodinâmica e a aplicação dessas medicações na gestação.

Farmacocinética

↘ Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)

Devido à ampla gama de antidepressivos da classe ISRS, utilizam-se como exemplos os dois principais e mais utilizados representantes desse grupo: fluoxetina e sertralina, cujo mecanismo é extremamente semelhante aos demais ISRS.

A fluoxetina é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, apresentando concentração plasmática máxima entre 6 e 8 horas após a sua administração. Os alimentos parecem não afetar sua biodisponibilidade sistêmica, mas podem retardar sua absorção. É metabolizada no fígado e excretada por via urinária (como os demais ISRS). Apresenta alta taxa de ligação às proteínas e tem um grande volume de distribuição. A meia-vida de eliminação é de 2 a 3 dias, enquanto a de seu metabólito norfluoxetina varia entre 7 e 9 dias. A meia-vida prolongada assegura que, quando o tratamento é interrompido, o princípio ativo persista no organismo por semanas (Volpato *et al.*, 2015).

Por sua vez, a sertralina é um antidepressivo introduzido para tratamento da depressão no início da década de 1990. É bem absorvida por via oral, atingindo o pico de concentração plasmática entre 4 e 8 horas após a ingestão. A ingestão com alimentos acelera a absorção, reduzindo o tempo de pico plasmático para 5,5 horas. A meia-vida é de 26 a 32 horas. Assim como os outros ISRS, tem metabolização hepática e excreção por via urinária. Como a maioria dos pacientes sente alguma sonolência, recomenda-se administrá-la à noite, no jantar. Se ocasionar náuseas, recomenda-se administrá-la com as refeições. A suspensão, se necessária, deve ser gradual, para evitar que ocorram sintomas de retirada (tontura, náusea, vômito, intolerância à luz, fadiga, letargia, mialgia, perturbações do sono, alterações sensoriais, inquietude) (Stahl *et al.*, 2014).

↘ Antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs)

Os IRSNs são bem absorvidos por via oral e sua administração com alimentos não interfere na absorção, atingindo o pico plasmático 2 horas após a ingestão. A eliminação é primariamente metabólica, com posterior excreção urinária e fecal. A venlafaxina é uma das principais

representantes, sendo metabolizada no fígado pela enzima CYP2D6. Seu metabolismo pode estar reduzido em pacientes com cirrose ou problemas renais graves, situações nas quais a dose deve ser ajustada. Inibe minimamente as enzimas CYP 1A2, 3A4, 2C9 e 2C19. Por esse motivo, tem um perfil favorável de interações, com menor risco de interações significativas que os ISRS. O uso de um IRSN parece ser mais eficaz no tratamento de depressões moderadas e graves, e a troca de um ISRS para um IRSN pode ser benéfica para pacientes que não atingiram remissão (Volpato *et al.*, 2015).

↘ Antidepressivos tricíclicos

Devido à ampla gama de antidepressivos tricíclicos, utiliza-se como exemplo a amitriptilina para abordar a farmacocinética dessa classe, visto que é a mais amplamente utilizada. Seu mecanismo ocorre quase que de maneira idêntica aos demais medicamentos desse grupo e é a mais eficaz para o TDM. A amitriptilina é rápida e bem absorvida oralmente, com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (94,8%). É metabolizada no fígado pelas enzimas do citocromo P450 2D6, onde é desmetilada em nortriptilina. Sua excreção ocorre basicamente por via renal. Para o tratamento da depressão, as doses variam de 75 a 300 mg/dia, com média de 150 mg/dia (Stahl *et al.*, 2014).

Farmacodinâmica

↘ Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)

Os ISRS são representados pelos seguintes compostos: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram e, mais recentemente, um derivado deste, o escitalopram, considerado o mais seletivo e poten-

te do grupo. O mecanismo de ação dos ISRS consiste em inibir a proteína transportadora de serotonina (bomba de recaptação) no neurônio pré-sináptico, impedindo sua recaptação e levando ao aumento de sua concentração na fenda sináptica. Além disso, dessensibiliza os autorreceptores 5-HT_{1A}, desinibindo o fluxo dos impulsos neuronais e os receptores pós-sinápticos. Assim, inibem transitoriamente a descarga neuronal na rafe dorsal, diminuem a função dos receptores terminais e aumentam a transmissão serotoninérgica no hipocampo. Do ponto de vista do efeito inibitório do transportador de serotonina, esses medicamentos apresentam a seguinte ordem de potência: escitalopram > citalopram > sertralina > paroxetina > fluvoxamina > fluoxetina (Pondé de Sena *et al.*, 2011).

✎ Antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs)

Os antidepressivos IRSNs inibem a recaptação de serotonina, noradrenalina e, em menor grau, dopamina. Essas inibições são dose-dependentes. Alguns medicamentos da classe (com exceção da venlafaxina) bloqueiam também receptores colinérgicos, histamínicos e α -adrenérgicos (como os antidepressivos tricíclicos). Entre eles, apresentam diferentes graus de inibição da recaptação de 5-HT, noradrenalina e dopamina. Em comparação, por exemplo, à venlafaxina, a desvenlafaxina apresenta maior potência de bloqueio dos transportadores noradrenérgicos. E, assim como a venlafaxina, ela é, em baixas doses, predominantemente um inibidor de serotonina, associando a inibição da noradrenalina com a elevação das doses (Pondé de Sena *et al.*, 2011).

✎ Antidepressivos tricíclicos

Antidepressivos tricíclicos promovem a inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina, com ação importante também sobre re-

ceptores colinérgicos, α 1-adrenérgicos e histaminérgicos tipo H1. Eles têm ação anticolinérgica (boca seca, visão borrada, taquicardia sinusal, constipação intestinal, retenção urinária, alterações da memória), anti-histamínica (sedação, ganho de peso) e bloqueio α -adrenérgico (hipotensão postural, tonturas, taquicardia reflexa). A amitriptilina, como é o antidepressivo com maior efeito anticolinérgico, tem maior probabilidade de desencadear *delirium* (Pondé de Sena *et al.*, 2011).

Os antidepressivos na gestação

Transtornos de humor são condições muito prevalentes entre as mulheres em idade fértil e estão associados a desfechos desfavoráveis, como abortamentos, prematuridade, baixo peso e problemas neuro-comportamentais na prole (Pandolfi *et al.*, 2023). A depressão materna ocorre em cerca de 10% das gestantes no mundo, chegando a 15,6% nos países em desenvolvimento (Marinho *et al.*, 2023). Em geral, quanto mais grave for o problema de saúde mental, maiores serão os riscos da interrupção do tratamento durante a gravidez para a saúde mental da gestante e para a saúde e o bem-estar do feto, recém-nascido ou criança em desenvolvimento.

Medicamentos antidepressivos são alguns dos fármacos mais comumente prescritos na gestação. Estima-se que 5% a 10% dos indivíduos recebam um antidepressivo no ano anterior à concepção. As decisões sobre iniciar ou continuar a medicação antidepressiva durante a gravidez dependem se os benefícios da medicação superam os riscos potenciais da exposição fetal à medicação. Há ampla evidência de que a depressão e a ansiedade não tratadas ou subtratadas durante a gravidez podem ter efeitos negativos não apenas no bem-estar e na qualidade de vida de uma mulher ou pessoa grávida, mas também no feto em desenvolvimento. Especificamente, a depressão ou ansiedade não tratada está associada ao atraso no crescimento e desenvolvimento fetal. Não

há evidências de que a eficácia desses medicamentos antidepressivos seja diferente na gravidez do que em qualquer outro momento. Como fora da gravidez, deve-se prescrever aos indivíduos a menor dose eficaz para a remissão de seus sintomas (Lubotzky-Gete *et al.*, 2023). Além disso, mulheres em tratamento antidepressivo que interromperam durante a gravidez e retomaram nas semanas seguintes tiveram um efeito rebote de aumento da prescrição de benzodiazepínicos e ansiolíticos (Cabailot *et al.*, 2021).

Os ISRS são considerados o tratamento psicofarmacológico de primeira linha para vários transtornos de humor e ansiedade e são os antidepressivos mais comumente usados na gravidez. Apesar das evidências contrastantes, eles parecem ser seguros em mulheres grávidas, por isso são recomendados pela Agência Nacional de Saúde e Medicamentos e pelas publicações internacionais da Revisão Cochrane de 2018 (Cabailot *et al.*, 2021). Estudos recentes demonstram que a exposição perinatal a ISRS não aumenta o risco de malformações graves ou diabetes gestacional após contabilizar a doença materna subjacente. Os ISRS estão associados a um pequeno aumento no risco de pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto, parto prematuro, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e internações em unidades de terapia intensiva neonatal, embora o risco absoluto desses desfechos seja baixo (Lebin *et al.*, 2022). Entretanto, a exposição *in utero* a ISRS tem sido relacionada a anormalidades do desenvolvimento, incluindo redução do volume da substância branca.

Vários relatórios observaram um aumento da incidência de transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) após a exposição pré-natal a ISRS, como a sertralina, o ISRS mais amplamente prescrito. No entanto, ainda não está claro se os antidepressivos estão causalmente relacionados a TEA ou TDAH, ou se o risco dessas doenças está ligado à depressão materna

subjacente e aos transtornos de ansiedade (Marinho *et al.*, 2023). Ainda assim, os ISRS são os antidepressivos mais seguros para serem administrados na gestação, em especial sertralina, fluoxetina e escitalopram. Porém, ao contrário dos demais ISRS, a paroxetina é classificada como droga de categoria D na gestação, uma vez que se observou maior associação com defeitos cardíacos, quando comparada a outros antidepressivos, em especial se utilizada no primeiro trimestre, sendo, portanto, não indicada (Zugaib *et al.*, 2020).

Quanto aos antidepressivos tricíclicos, alguns estudos retrospectivos e relatos de caso associaram o uso no primeiro trimestre de gestação ao surgimento de malformações em membros (redução do tamanho). No entanto, estudos em grandes populações e uma metanálise recente concluíram que não existe uma relação significativa entre o uso desses medicamentos e essas malformações. Nenhum estudo demonstrou associação significativa entre amitriptilina e malformações congênitas. Por precaução, entretanto, deve-se evitar o seu uso no primeiro trimestre. Em caso de depressões graves, é necessário avaliar sempre a relação risco-benefício (Volpato *et al.*, 2015). As investigações em gestação humana são escassas em relação aos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase, medicamentos utilizados para depressão refratária ou atípica, portanto, não devem ser os de primeira escolha na gestação (Zugaib *et al.*, 2020).

Quanto aos inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina, foram realizados estudos com a duloxetina e a venlafaxina. Achados em animais indicam que o uso de duloxetina durante a gestação produz redução do peso ao nascer, mas apontam que esse medicamento não aumenta o risco de malformações. Com base em informações de outros ISRS e inibidores duplos, considera-se que a duloxetina tem o potencial de produzir alterações neonatais transitórias. Já a exposição à venlafaxina no primeiro trimestre pode aumentar o risco de abor-

tamento e de algumas malformações, como anencefalia, defeitos do septo atrial, coarctação da aorta, fenda palatina e gastrosquise. Existem poucos relatos sobre os efeitos da exposição à venlafaxina no terceiro trimestre. Assim como ocorre com outros antidepressivos serotoninérgicos, a exposição nesse período está associada a alterações transitórias neonatais no recém-nascido, além de aumento do risco de hemorragias maternas. Dessa forma, como ainda não existem estudos adequados e bem controlados sobre o uso específico da duloxetina e da venlafaxina na gestação, recomenda-se utilizar essas substâncias somente se os benefícios superarem os riscos. Quanto à desvenlafaxina, não há estudos que avaliem o uso desse medicamento durante a gravidez. Assim, sua administração nessa condição deve ter avaliação clínica criteriosa quanto aos prováveis riscos e benefícios. Todos os medicamentos dessa classe são categorizados como categoria C de acordo com a Food and Drug Administration (FDA) (Volpato *et al.*, 2015).

↘ Os ansiolíticos benzodiazepínicos

Os transtornos de ansiedade são condições prevalentes que compartilham características de medo e ansiedade excessivas e perturbações comportamentais relacionadas. Medo é a resposta emocional à ameaça iminente real ou percebida, enquanto ansiedade é a antecipação de ameaça futura. Obviamente, esses dois estados se sobrepõem, mas também se diferenciam, com o medo sendo com mais frequência associado a períodos de excitabilidade autonômica aumentada, necessária para luta ou fuga, pensamentos de perigo imediato e comportamentos de fuga; a ansiedade sendo mais frequentemente associada à tensão muscular e à vigilância em preparação para perigo futuro e comportamentos de cautela ou esquiva. Às vezes, o nível de medo ou ansiedade é reduzido por comportamentos constantes de esquiva. Os ataques de

pânico se destacam dentro dos transtornos de ansiedade como um tipo particular de resposta ao medo (Volpato *et al.*, 2014).

De maneira geral, a maioria dos transtornos de ansiedade são tratados com antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina, já abordados neste capítulo. Porém, será discutida outra classe de medicamento ansiolítico que pode ser utilizada isoladamente ou em associação com os ISRS: os benzodiazepínicos. Fazem parte desse grupo diazepam, clonazepam, alprazolam e midazolam, entre outros.

▼ Farmacocinética

Os benzodiazepínicos são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, com biodisponibilidade variando entre 80% e 100%. O midazolam é uma exceção, com baixa biodisponibilidade oral (uma redução de até 50% na dose que chega à corrente sanguínea), em virtude do metabolismo pela enzima 3A5 do citocromo P450, presente nas células do epitélio intestinal. Esses fármacos alcançam níveis séricos máximos entre 30 minutos e até 6 a 8 horas. A administração por via intramuscular é errática em praticamente todos os benzodiazepínicos, com exceção do lorazepam e do midazolam. Esse grupo medicamentoso apresenta elevada lipossolubilidade, o que possibilita sua passagem para o cérebro. O pico plasmático não é equivalente ao início dos efeitos clínicos. Acúmulos dos benzodiazepínicos acontecem com a utilização repetida de doses diárias, fato que pode determinar altas concentrações corporais. Os benzodiazepínicos têm metabolização preferencialmente pelo fígado, sendo a maioria deles biotransformada por metabolismo de fase I (oxidação), dependente das enzimas do citocromo P450. As principais enzimas envolvidas nesse processo são a 3A4, a 3A5, a 2B6, a 2C9, a 2C19 e a 1A2. Benzodiazepínicos como o lorazepam e o oxazepam são biotransformados por metabolismo de fase II (conjugação a

glicuronídeos), inclusive em locais extra-hepáticos. Os benzodiazepínicos apresentam meia-vida variando de ultracurta a longa; dependendo da meia-vida dos metabólitos ativos, sua ação pode prolongar-se para além da ação do agente original (Pondé de Sena *et al.*, 2011).

▼ Farmacodinâmica

Apresentando receptores em cerca de 30% dos neurônios corticais e talâmicos, o GABA desempenha o papel de principal neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central (SNC). A ação do GABA é mediada pelos canais iônicos de cloro. Quando o receptor GABA está ocupado por um agonista, os canais de cloro se abrem e íons cloro se difundem para a célula. Os benzodiazepínicos, por sua vez, ligam-se alostericamente ao receptor benzodiazepínico, resultando na estimulação da ação do GABA e em menor excitabilidade celular. Os ligantes do sítio benzodiazepínico podem ser classificados em dois grupos: aqueles que têm uma estrutura química benzodiazepina em seu núcleo (p. ex., diazepam e clonazepam) e aqueles que têm uma estrutura química não benzodiazepina (p. ex., zolpidem). Agentes de ambos os grupos se ligam ao sítio benzodiazepínico no receptor GABA e modulam alostericamente a resposta do canal iônico. Dessa forma, já está bem estabelecido que o uso crônico de benzodiazepínicos está relacionado à neurotransmissão gabaérgica. Essas alterações são responsáveis pela tolerância, pela dependência e pelos sintomas de abstinência relacionados ao uso desses medicamentos (Pondé de Sena *et al.*, 2011).

Os benzodiazepínicos na gestação

Durante a gravidez, os benzodiazepínicos são prescritos para aliviar os sintomas de ansiedade e insônia e para o tratamento de distúrbios psiquiátricos maternos e epilepsia com uma prevalência rela-

tada de uso pré-natal variando entre 0,2% e 3,9% em diferentes países. Variações consideráveis nas medidas de prevalência também existem em relação ao tempo de exposição, com alguns estudos relatando taxas mais altas de uso no início da gravidez, enquanto outros mostram aumento no uso de tais medicamentos no terceiro trimestre (Wang *et al.*, 2022). Os benzodiazepínicos são drogas de categoria D segundo a FDA (Zugaib *et al.*, 2020). Portanto, a prescrição desses medicamentos durante a gravidez requer o equilíbrio entre os benefícios potenciais (ou seja, tratamento de condições médicas/psiquiátricas maternas) e os riscos de resultados adversos obstétricos e neonatais e as consequências negativas de longo prazo para a saúde e o desenvolvimento da criança (Wang *et al.*, 2022).

As diretrizes enfatizam que, durante a gravidez, os benzodiazepínicos devem ser prescritos pelo período mais curto possível, com uma revisão regular das necessidades da paciente, e defendem fortemente o uso de opções não farmacológicas e farmacológicas alternativas disponíveis para o tratamento de indicações maternas. Essa abordagem cuidadosa para prescrever benzodiazepínicos durante a gravidez é impulsionada principalmente pelas descobertas sobre os resultados adversos imediatos do parto. Por exemplo, o uso pré-natal desses medicamentos foi associado a riscos aumentados de aborto espontâneo, cesariana, parto prematuro, baixo peso ao nascer, perímetro cefálico pequeno e baixo índice de Apgar, além disso, se a medicação for usada particularmente perto do parto, há riscos elevados de baixo tônus muscular (ou seja, síndrome do bebê flexível) e dificuldade respiratória neonatal (Wang *et al.*, 2022).

Ainda, conforme supracitado, o uso desses medicamentos não é recomendado para uso prolongado, dose mais alta ou combinação com outros medicamentos, pois esses fatores podem levar a sintomas de abstinência neonatal após o nascimento e acarretar risco de vício ou

dependência de drogas (Robiyanto *et al.*, 2023). O risco de malformação congênita foi sugerido anteriormente, no entanto, meta-análises publicadas na última década concluíram a não teratogenicidade da exposição pré-natal a benzodiazepínicos e drogas Z em geral (Wang *et al.*, 2022). Ademais, atualmente não é possível concluir, com um grau razoável de certeza, se a exposição pré-natal a benzodiazepínicos e/ou drogas Z está associada a resultados negativos de neurodesenvolvimento na prole. Essa incerteza se origina principalmente de uma notável escassez de pesquisas gerais sobre o tema (Wang *et al.*, 2022). Em caso de uso imprescindível de benzodiazepínicos nesse período, sugere-se que seja utilizado o lorazepam, em virtude da ausência de metabólitos ativos e de um aparente risco menor de sintomas de retirada (Volpato *et al.*, 2015).

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1:** Dentre as opções abaixo, qual representa um anti-depressivo de primeira escolha durante a gestação?

- a) Amitriptilina
- b) Mirtazapina
- c) Sertralina
- d) Desvenlafaxina

 **QUESTÃO 2:** Apesar de pertencer à classe dos ISRS, é uma droga de categoria D na gestação, uma vez que se observou maior associação com defeitos cardíacos, quando comparada a outros antidepressivos. Esse trecho se refere à(ao):

- a) Escitalopram
- b) Fluoxetina
- c) Citalopram
- d) Paroxetina

 **QUESTÃO 3:** Sobre os ansiolíticos benzodiazepínicos na gestação, é **correto** afirmar:

- a) A terogenicidade desses medicamentos é comprovada por meta-análises.
- b) Não existem riscos envolvendo a administração de benzodiazepínicos durante a gestação, uma vez que são drogas de categoria C segundo a FDA.
- c) Se for imprescindível o uso de benzodiazepínicos durante a gestação, sugere-se diazepam.
- d) O uso pré-natal de benzodiazepínicos foi relatado como associado a riscos aumentados de aborto espontâneo, cesariana, parto prematuro, baixo peso ao nascer, perímetro cefálico pequeno e baixo índice de Apgar.

 **QUESTÃO 4:** Se o uso de benzodiazepínicos durante o período gestacional for extremamente necessário e inevitável, sugere-se o uso de:

- a) Midazolam
- b) Lorazepam
- c) Clonazepam
- d) Alprazolam

Referências

PONDÉ DE SENA, E. *et al.* *Irismar: psicofarmacologia clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2011.

STAHL, S. M. *et al.* *Psicofarmacologia - bases neurocientíficas e aplicações práticas*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

VOLPATO, A. C. *et al.* *Psicofármacos - consulta rápida*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

PANDOLFI, E. P. *et al.* *Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

ZUGAIB, M. *et al.* *Zugaib obstetrícia*. 4. ed. São Paulo: Manole Saúde, 2020.

VOLPATO, A. C. *et al.* *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - DSM-5*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

LUBOTZKY-GETE, S. *et al.* A clinical review of the use of common psychiatric medications in pregnancy: guidelines for obstetrical providers. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, Estados Unidos, v. 50, n. 1, p. 219-227, mar. 2023. Disponível em: https://rnp-primo.hosted.exlibrisgroup.com/permalink/f/vs-vpiv/TN_cdi_proquest_miscellaneous_2780080237. Acesso em: 8 abr. 2023.

MARINHO, L. S. R. *et al.* The impact of antidepressants on human neurodevelopment: brain organoids as experimental tools. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, v. 144, p. 67-76, jul. 2023. Disponível em: <https://doi-org.ez116.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.semcdb.2022.09.007>. Acesso em: 8 abr. 2023.

LEBIN, L. G. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in pregnancy: an updated review on risks to mother, fetus, and child. *Current Psychiatry Reports*, Nova Iorque, v. 24, n. 11, p. 687-695, nov. 2022. Disponível em: <https://link-springer-com.ez116.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s11920-022-01372-x>. Acesso em: 8 abr. 2023.

WANG, X. *et al.* Prenatal exposure to benzodiazepines and Z-drugs in humans and risk of adverse neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, United States, v. 137, p. 104647, jun. 2022. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez116.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0149763422001361>. Acesso em: 8 abr. 2023.

CABAILLOT, A. *et al.* Trajectories of antidepressant drugs during pregnancy: a cohort study from a community-based sample. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Inglaterra, v. 87, n. 3, p. 965-987, mar. 2021. Disponível em: <https://bpspubs-onlinelibrary-wiley.ez116.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1111/bcp.14449>. Acesso em: 8 abr. 2023.

ROBIYANTO, R. *et al.* Exposure to psychotropic drugs before and during pregnancy: what has changed over the last two decades? *Archives of Women's Mental Health*, Viena, v. 26, n. 1, p. 39-48, fev. 2023. Disponível em: <https://link-springer-com.ez116.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s00737-023-01290-8>. Acesso em: 8 abr. 2023.

Capítulo 9

Anticonvulsivantes

Maria Eduarda Dupond Kindel | Maria Clara Tonini Pagliarin | Giovana Rugeri |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- A identificar as diferentes classes de anticonvulsivantes;
- O mecanismo de ação e os efeitos adversos dos fármacos antiepilépticos;
- A reconhecer os riscos relacionados ao uso de anticonvulsivantes durante a gestação;
- A escolher o melhor anticonvulsivante para a gestante em atendimento, conforme suas particularidades.

Introdução

A classe de anticonvulsivantes é utilizada no tratamento e na prevenção das crises epiléticas. A epilepsia é uma doença cerebral crônica caracterizada pela predisposição à geração de crises epiléticas, determinadas por surtos de descargas elétricas neuronais síncronas espontâneas, repentinas, excessivas e sustentadas, e sua propagação (Whalen; Finkell; Panavelil, 2016). Essa doença representa a patologia neurológica grave mais frequente na gravidez. Sendo assim, quando não acompanhada corretamente, possui um acentuado nível de mor-

bimortalidade materno-fetal, sendo especialmente relacionada a riscos de convulsão materna na gestação e malformações fetais.

Há várias causas para as convulsões, como, por exemplo, algumas doenças neurológicas, tumores, traumatismos na cabeça e acidente vascular encefálico (AVE). Em alguns pacientes, a causa das convulsões pode ser menos óbvia ou desconhecida, como anormalidade congênita ou fator genético. Em outros, essas convulsões podem ser causadas por um acometimento tóxico agudo ou metabólico sistêmico subjacente (p. ex., infecções, hipoglicemia, hipóxia e envenenamento); além disso, para cada caso, a terapia adequada deve ser direcionada à anomalia em questão (Braghirolli, 2018).

Assim, para realizar o diagnóstico de epilepsia, há necessidade de pelo menos um dos seguintes critérios: 1) duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) com intervalo maior que 24 horas; 2) uma crise epilética associada a risco maior que 60% de ter nova crise em 10 anos; 3) diagnóstico de síndrome epilética (Camara *et al.*, 2021).

Portanto, nota-se a relevância deste capítulo no que tange ao diagnóstico correto e ao melhor manejo possível da epilepsia durante a gravidez, considerando os fatores de risco e os efeitos colaterais da classe de anticonvulsivantes. O tratamento tem como objetivo manter um equilíbrio entre o controle estável das convulsões maternas e os potenciais efeitos adversos de algumas drogas antiepiléticas no feto em desenvolvimento.

Classes

A escolha do tratamento farmacológico se baseia no tipo específico de crise, nas variáveis do paciente (p. ex., idade, condições mórbidas simultâneas, função hepática, função renal, estilo de vida e preferências pessoais) e nas características do fármaco (como custos, interações me-

dicamentosas e perfil dos efeitos adversos). A toxicidade do fármaco e as características do paciente são as principais considerações na seleção do fármaco (Whalen; Finkell; Panavelil, 2016).

Em pacientes diagnosticados recentemente, é instituída monoterapia com um único fármaco até que a crise seja controlada ou que ocorram sinais de toxicidade. Comparados àqueles que recebem tratamento associado, os pacientes submetidos à monoterapia apresentam maior adesão à medicação e menos efeitos adversos. Se a crise não é controlada com a primeira medicação, é considerada a monoterapia com fármaco alternativo ou a adição de outro fármaco. Se isso falhar, deve ser considerado outro manejo médico (estimulação vagal, cirurgia, etc.) (Whalen; Finkell; Panavelil, 2016).

Fármacos

Os medicamentos anticonvulsivantes são:

- 1) carbamazepina;
- 2) ácido valproico;
- 3) benzodiazepínicos;
- 4) topiramato;
- 5) levetiracetam;
- 6) lamotrigina.

Farmacocinética

Com relação à farmacocinética, em geral, os fármacos anticonvulsivantes são bem absorvidos por via oral, possuindo boa biodisponibilidade. A maioria deles é metabolizada por enzimas hepáticas. As interações medicamentosas farmacocinéticas são comuns nesse grupo de fármacos. Por exemplo, aqueles que inibem o metabolismo dos an-

ticonvulsivantes (como a cimetidina) ou que deslocam os anticonvulsivantes dos locais de ligação às proteínas plasmáticas (p. ex., anti-inflamatórios não esteroides – AINEs) podem aumentar as concentrações plasmáticas dos anticonvulsivantes para níveis tóxicos. Já os fármacos que induzem as enzimas responsáveis pelo seu metabolismo (p. ex., rifampicina) podem tornar os níveis plasmáticos inadequados ao controle das convulsões (Braghirolli, 2018), conforme ilustrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Resumo da farmacocinética dos anticonvulsivantes

Fármaco	Carbamazepina	Valproato de sódio	Benzodiazepínicos	Topiramato	Levetiracetam	Lamotrigina
Dose inicial	200mg/dia	500mg/dia (de 2 a 3x/dia)	10mg EV (5mg/min) - crise	100-400mg	500mg/12-12h	25-50mg/dia
Meia-vida	18-54h (média de 26h)	8-17h	20-80h	19-23h	7h	24-35h
Ligação a proteínas	75-78%	90%	99%	13-17%	<10%	55%
Órgão de metabolização	Fígado	Fígado	Fígado	Rim	Fígado	Fígado
Órgão de excreção	Fígado	Fígado	Rim	Rim	Rim	Rim

Fonte: adaptado de Whalen, Finkell e Panaveilil (2016).

Carbamazepina (CBZ)

A carbamazepina é considerada um fármaco de escolha para as convulsões parciais, sendo frequentemente usada para o tratamento das convulsões tônico-clônicas generalizadas. Uma vantagem clínica importante desse fármaco é não ser sedativo nas faixas terapêuticas comuns. Após ingestão oral, sua absorção é lenta e errática, o pico sérico plasmático é atingido em 4 a 8 horas após a ingestão e tem uma meia-vida de 18 a 54 horas (média de 26 horas). A dose inicial para adultos é de 200 mg por dia, aumentando lentamente a dose com 200 mg por semana, podendo atingir a dose máxima de 1.800 mg por dia (Camara *et al.*, 2021). A sua ligação com proteínas plasmáticas situa-se em torno

de 75% a 78%, porém, seu efeito terapêutico está relacionado à porção livre, que varia de 7% a 31%.

A metabolização hepática desse fármaco ocorre por meio do sistema mitocondrial oxidativo CYP3A4, com inúmeros dos seus metabólitos apresentando ação anticonvulsivante, sendo que menos de 3% é excretado pela urina. A carbamazepina é uma potente indutora de enzimas hepáticas, particularmente CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9, induzindo o seu próprio metabolismo, podendo então a sua meia-vida ser reduzida para 5 a 26 horas, com o uso crônico, razão pela qual é fundamental controlar seus níveis séricos nos 3 a 6 primeiros meses de uso (Whalen; Finkell; Panavelil, 2016). Além disso, ela interfere no metabolismo de muitas drogas com as quais é frequentemente utilizada, como os antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos, e também sobre influência metabólica de outras drogas, como propoxifeno, eritromicina, cimetidina, fluoxetina e isoniazida. Somam-se a isso os principais efeitos adversos relacionados ao uso dessa medicação, como: ataxia, diplopia, dor epigástrica, náusea, prurido, sedação, sonolência e tontura (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015). Dessa forma, esse medicamento é contraindicado na gestação, sendo de categoria D, segundo a Food and Drug Administration (FDA), ou seja, há evidências de riscos para o feto humano, mas os benefícios do uso na gestante podem justificá-los. Entretanto, pode ser considerado medicamento de escolha para uso durante a lactação, desde que usado criteriosamente.

Ácido valproico (VAP)

O ácido valproico foi introduzido originalmente como principal agente no tratamento das convulsões generalizadas (de ausência), mas provou ser eficaz também contra as convulsões parciais, tônico-clônicas generalizadas e mioclônicas (Whalen; Finkell; Panavelil, 2016). Após a ingestão, é rapidamente absorvido, atingindo o pico de concen-

tração sérica em 1 a 4 horas, dependendo do modo como foi ingerido (junto com alimentos, a absorção pode ser retardada), sendo que sua meia-vida é de 8 a 17 horas – a depender da ingestão de substâncias que aumentem a atividade das enzimas hepáticas (p. ex., carbamazepina) (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015). A administração deve ser iniciada lentamente, para minimizar seus efeitos colaterais, com uma dose de 500 mg de 2 a 3 vezes ao dia. No entanto, não se deve ultrapassar o limite de 60 mg/kg de peso.

As interações medicamentosas mais comuns relacionadas ao ácido valproico incluem fenitoína, lamotrigina e lorazepam. A biodisponibilidade aproxima-se de 100%, da qual 90% ligam-se intensamente às proteínas plasmáticas, em especial à albumina, e o restante é representado em fração livre, pela qual atravessa a barreira hematoencefálica. A maior parte do valproato é metabolizada em nível hepático, gerando alguns metabólitos ativos. Logo, a dose máxima pode ficar na dependência da tolerância do paciente a doses maiores da substância e de sua resposta clínica.

As contraindicações absolutas são: insuficiência hepática severa; hipersensibilidade ao fármaco; gravidez (é teratogênico), já a contraindicação relativa é ter hepatopatia leve. Em relação aos efeitos adversos, os mais comuns incluem desconforto gastrointestinal, como anorexia, náusea e vômito, hepatotoxicidade e perda temporária de cabelo. Já os efeitos no sistema nervoso central (SNC) incluem sedação, ataxia e tremor, no entanto, esses sintomas são infrequentes e geralmente melhoram com a redução da dose. Por fim, o ácido valproico apresenta maior risco de induzir efeitos teratogênicos, como aumento da incidência de espinha bífida, fenda palatina, anormalidades cardíacas e hipospádia, inclusive anomalias do tubo neural; portanto, é contraindicado na gestação (categoria D da FDA), porém, devido à sua baixa excreção através do leite materno,

pode ser utilizado durante o período de lactação (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015).

Benzodiazepínicos

O diazepam e o lorazepam são usados no tratamento agudo intravenoso do estado epiléptico. O clonazepam é um fármaco de ação longa, com eficácia comprovada contra as convulsões de ausência, e também é um medicamento de escolha alternativa para as convulsões mioclônicas (Braghirolli, 2018). A sua absorção é rápida, sendo completamente absorvido através do trato gastrointestinal, atingindo a concentração plasmática após 30 a 90 minutos, sofrendo biotransformação por reações oxidativas no fígado e produzindo, em alguns casos, substâncias farmacologicamente ativas, como nordiazepam, hidrodiazepam e oxadiazepam.

O diazepam apresenta uma curva do tempo da concentração plasmática bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, com uma meia-vida que pode chegar a 3 horas e uma fase terminal prolongada (meia-vida de 20 a 80 horas). Esse medicamento é altamente lipossolúvel, e seus metabólitos ligam-se intensamente às proteínas plasmáticas (99%). O diazepam e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina, sob a forma livre ou predominantemente conjugada. As maiores vantagens são a eficácia, o rápido início de ação e a baixa toxicidade. Ademais, os efeitos adversos mais comuns incluem: abstinência, ataxia, déficit de atenção, dificuldades de concentração, fadiga, sedação e sonolência. As contraindicações relacionadas são: glaucoma de ângulo fechado, drogadição, insuficiência respiratória ou DPOC, doença hepática ou renal grave, miastenia gravis e hipersensibilidade aos benzodiazepínicos (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015).

Por fim, no manejo de crises convulsivas em gestantes, o diazepam com dose de 10 mg endovenoso (correr 5 mg por minuto) e o midazolam 10 mg intramuscular em dose única são os medicamentos de primeira escolha, pois, nesse momento, o mais importante é manter as vidas do feto e da mãe, apesar dos possíveis efeitos colaterais que isso possa causar (Camara *et al.*, 2021). Entretanto, o diazepam é classificado como categoria D para uso em gestante, segundo a FDA, e segue contraindicado seu uso durante a lactação – se forem necessárias altas doses de diazepam, é aconselhada a descontinuação do aleitamento materno.

Topiramato (TPM)

O topiramato é um anticonvulsivante eficiente como auxiliar contra as convulsões parciais e tônico-clônicas generalizadas. Foi aprovado pela FDA para a monoterapia inicial (pacientes com idade mínima de 10 anos) e como coadjuvante no tratamento das convulsões parciais ou tônico-clônicas generalizadas primárias. As vantagens farmacológicas do uso do topiramato incluem a sua baixa ligação proteica (13% a 17%) e suas poucas interações medicamentosas (Braghirolli, 2018). A dose medicamentosa inicial é de 100-400 mg de 12 em 12 horas. O topiramato apresenta uma biodisponibilidade de 80% e é rapidamente absorvido quando ingerido por via oral, atingindo o pico de concentração plasmática em 2 a 3 horas. A meia-vida é de aproximadamente 19 a 23 horas. A taxa e a extensão da absorção oral não são influenciadas pelas refeições, podendo, portanto, ser administrado independentemente da alimentação. A maior parte da dose (70%) é excretada pela urina, pelo mecanismo de reabsorção tubular e é minimamente metabolizado pelo fígado (cerca de 10%), entretanto, é suscetível à alteração quando administrado juntamente a drogas indutoras de enzimas hepáticas. Ademais, os principais efeitos adversos consistem em sedação, embo-

tamento mental, cálculos renais, diarreia, dispepsia, fadiga, insônia, náusea, parestesia, tontura, tremor e perda de peso (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015).

Confirmou-se a eficácia do topiramato como fármaco adjuvante no tratamento das epilepsias focais refratárias, mas não apresentou nenhuma vantagem adicional com doses acima de 300 mg/dia; foi equivalente à de carbamazepina nas epilepsias focais e à de ácido valproico nas epilepsias generalizadas recentemente diagnosticadas. Todavia, não é considerado um fármaco de escolha para mulheres durante os períodos gestacional e de lactação, pelas pesquisas insuficientes e pelos resultados insatisfatórios, além de ser classificado como categoria D pela FDA, ou seja, é contraindicado na gestação.

Levetiracetam (LEV)

O levetiracetam é um fármaco aprovado pela FDA como coadjuvante no tratamento das crises epiléticas focais e mioclônicas e tônico-clônicas generalizadas primárias de adultos e crianças a partir da idade de 4 anos. É bem absorvido por via oral, com biodisponibilidade próxima a 100% e meia-vida plasmática em adultos de, aproximadamente, 7 horas – que não se altera com a dose, a via de administração ou com a administração repetida. Apresenta baixa ligação a proteínas plasmáticas, inferior a 10%. A dose inicial é de 500 mg de 12 em 12 horas, com aumento gradual de 500 mg por semana, se necessário, e a dose máxima tolerada para esse medicamento é de 3.000 mg por dia (Camara *et al.*, 2021). Ademais, deve-se apontar que o pico de concentração plasmática é atingido rapidamente, cerca de 1,3 horas após a administração, e são habitualmente de 31 a 43 $\mu\text{g/mL}$. Esse medicamento apresenta metabolização hepática por meio da hidrólise enzimática do grupo acetamida – não relacionada ao citocromo P450 –, e a principal via de excreção é a via urinária (95%), a qual está intimamente rela-

cionada à depuração da creatinina (Whalen; Finkell; Panavelil, 2016). Portanto, em pacientes com injúria renal, deve-se ajustar a dose de acordo com sua função renal, e o mesmo deve ser feito com pacientes que apresentem função hepática alterada gravemente. O fármaco, normalmente, é bem tolerado e os efeitos adversos mais comuns são sonolência, tontura e astenia; contudo, pode causar alterações de humor que podem exigir diminuição da dosagem ou alteração do fármaco. Dessa forma, o levetiracetam é classificado como categoria C, segundo a FDA, para uso durante a gestação; além disso, deve ser usado criteriosamente durante o período de lactação.

Lamotrigina (LTG)

A lamotrigina é um fármaco bem absorvido quando ingerido via oral, de forma que permanece inalterado na ingestão de alimentos, apresentando uma biodisponibilidade de aproximadamente 100%. Além disso, não apresenta metabolismo de primeira passagem. Em relação à ligação a proteínas plasmáticas, é um fármaco de moderada afinidade (55%), ligado principalmente à albumina. A dose inicial comumente usada para epilepsia é de 25 a 50 mg/dia, com aumento gradual de 100 mg a cada 1-2 semanas, até atingir a dose máxima de 500 mg/dia (Camara *et al.*, 2021). Tem pico de concentração plasmática entre 1,4 a 4,8 horas após a administração, apresentando uma meia-vida entre 24 e 35 horas, mas que pode ser alterada por indução enzimática e drogas inibitórias.

A lamotrigina apresenta metabolismo hepático pela enzima UGT1A4, com predominante excreção renal (cerca de 94%) dos metabólitos inativos (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015). Os efeitos adversos mais comuns relatados são: ataxia, cefaleia, diplopia, distúrbio gastrintestinal, *rash* cutâneo (maculopapular), sonolência e tontura. Sobretudo, cabe ressaltar que o *clearance* renal da lamotrigina aumenta 50% duran-

te a gestação e retorna aos níveis basais após o parto; assim, se usada durante a gravidez, suas doses devem ser ajustadas (elevação da dose no período da gestação). Portanto, seu uso durante a gestação é permitido segundo a FDA (classificado como categoria C) e é aconselhável que a sua administração seja criteriosa durante a lactação.

Farmacodinâmica

Os fármacos usados para tratar a epilepsia geralmente inibem o disparo dos neurônios no cérebro por: aumentar os efeitos inibitórios do ácido γ -aminobutírico (GABA); reduzir os efeitos dos aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato; ou alterar o movimento dos íons sódio e cálcio pelas membranas dos neurônios.

Carbamazepina

A ação da Carbamazepina está relacionada à inibição das descargas repetitivas de alta frequência e ao aumento do tempo de recuperação dos canais de sódio voltagem-dependentes, estabilizando as membranas neuronais pré-sinápticas e impedindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato e aspartato (Whalen; Finkell; Panavelil, 2016).

Ácido valproico

O ácido valproico também tem ação no bloqueio de descargas repetitivas sustentadas e no aumento do tempo de recuperação dos canais de sódio voltagem-dependentes. Além disso, esse fármaco é capaz de potencializar a ação inibitória do GABA através da inibição de sua degradação enzimática (pela enzima GABA-T), bloquear os canais de cálcio tipo T de baixo limiar nos núcleos de interconexão talâmicos e

facilitar a ação inibidora em receptores gabaérgicos tipo A. Além disso, parece ter efeitos neuronais diretos na membrana celular, alterando a condutância para sódio e potássio (Whalen; Finkell; Panavelil, 2016).

Benzodiazepínicos

A classe de medicamentos benzodiazepínicos atua se ligando ao receptor ácido γ -amino-butírico (GABA), que é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O diazepam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015). O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC. O diazepam tem efeitos ansiolíticos, sedativos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes.

Topiramato

O topiramato tem diversos mecanismos de ação. Ele é capaz de reduzir a excitabilidade neuronal por meio do bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes, potencializar os efeitos inibitórios do GABA, diminuir as correntes de cálcio de alta voltagem (tipo L e N), inibir a anidrase carbônica, aumentar a resposta neuronal ao GABA (por meio de receptores do tipo GABAA), bem como pode atuar em locais do glutamato (NMDAR – receptor ionotrópico ativado pelo ácido glutâmico) (Whalen; Finkell; Panavelil, 2016). O topiramato é um derivado sulfamato-substituído do monossacarídeo D-frutose natu-

ral, portanto, estruturalmente diferente dos outros anticonvulsivantes. Apresenta diversos mecanismos de ação que podem conjuntamente ter maior atividade anticonvulsivante do que qualquer um deles isoladamente. Propõe-se que os efeitos do topiramato ocorrem como resultado de uma interação em sítios de fosforilação presentes nas membranas dessas proteínas (Braghirolli, 2018).

Levetiracetam

O mecanismo de ação do levetiracetam ainda não está totalmente esclarecido. Não existem evidências de ação nos canais de Na⁺ dependente de voltagem ou na transmissão sináptica mediada pelo GABA ou pelo glutamato. Entretanto, é sabido que o fármaco tem alta afinidade por uma proteína vesicular sináptica (SV2A) (Whalen; Finkell; Panavelil, 2016).

Lamotrigina

O exato mecanismo de ação da lamotrigina ainda não foi totalmente elucidado, entretanto, um dos mecanismos propostos é o bloqueio dos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial para estabilizar as membranas neuronais, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o aspartato e o glutamato. Dessa forma, fica cada vez mais evidente a sua ação antiglutamatérgica e, conseqüentemente, neuroprotetora (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015).

Medicamentos na gestação

O ponto-chave no cuidado de mulheres em idade fértil que apresentam epilepsia é o planejamento da gravidez, porque, dependendo do tipo de medicamento em uso, da politerapia e da dosagem, os riscos

de gravidez indesejada, descolamento prematuro de placenta e malformações fetais se ampliam significativamente, chegando a 3% nos casos em uso de carbamazepina (CBZ) ou lamotrigina (LTG); 7% para valproato (VPA); 15% nos casos que receberam duas ou mais drogas antiepilépticas. Ademais, o valproato é um medicamento comumente usado na população em geral e deve ser avaliado seu risco-benefício nesse tipo de situação. Sobretudo, é importante ressaltar que a preocupação da gestante com os possíveis efeitos adversos dos medicamentos em uso pode levá-la a interromper ou reduzir deliberadamente as respectivas doses, aumentando consideravelmente o risco de convulsões e até resultando na Síndrome SUDEP (morte súbita inesperada em pacientes epiléticos) (Błaszczyk *et al.*, 2022).

O risco para o feto gerado por uma mulher epilética decorre do efeito teratogênico das drogas antiepilépticas, levando a malformações congênitas e dismorfias, que podem ocorrer principalmente no primeiro trimestre da gravidez, além de déficits no neurodesenvolvimento e subsequentes problemas comportamentais resultantes da hipóxia durante as convulsões. Dessa forma, essas mulheres devem ser informadas sobre as condutas que podem ser tomadas, a fim de minimizar o risco de convulsões e os efeitos adversos sobre o feto, tais como:

- toda mulher com epilepsia, durante a pré-concepção, deve receber informações abrangentes sobre o curso da epilepsia durante a gravidez;
- se o tratamento com antiepilépticos for necessário, a monoterapia deve ser usada, se possível;
- se for necessária a troca de um antiepiléptico, isso deve ser feito antes da gravidez;
- uma mulher que planeja engravidar deve tomar ácido fólico (5 mg/dia) antes e durante os primeiros estágios da gravidez;

- as mulheres que usam antiepilépticos que induzem enzimas hepáticas podem receber vitamina K durante o último período da gravidez;
- todas as gestações de mulheres com epilepsia devem ser relatadas a um especialista em epilepsia apropriado para o registro da gravidez (Błaszczuk *et al.*, 2022).

No que diz respeito aos medicamentos mais utilizados na gestação, o estudo EURAP, abrangendo 42 países e envolvendo 3.784 mulheres grávidas com epilepsia, constatou que 66,6% estavam livres de crises, com 58,2% tratadas com lamotrigina, 75% com ácido valproico, 67,35% com carbamazepina e 73,4% com fenobarbital. As convulsões tônico-clônicas generalizadas foram mais frequentemente observadas no tratamento com lamotrigina (21,1%) do que com ácido valproico (11,5%), carbamazepina (12,6%) ou fenobarbital (14,0%) (Błaszczuk *et al.*, 2022).

Ademais, o critério de indicação para terapia com antiepilépticos durante a gravidez é a ocorrência de pelo menos duas crises epiléticas pela primeira vez na vida, ou a recorrência de crises epiléticas após um longo intervalo. Se as crises epiléticas forem raras antes da gravidez, a dose de uma droga antiepiléptica pode ser reduzida. No entanto, se a frequência das convulsões aumentar durante a gravidez, é necessário aumentar a dose da droga. Durante a gravidez, a concentração sérica das drogas antiepilépticas tende a cair em diferentes graus: em 50%-60% do nível pré-gravidez para lamotrigina, levetiracetam entre 40%-60%, oxcarbazepina entre 30%-40%, topiramato entre 30%-40% e zonisamida entre 20%-40% (Błaszczuk *et al.*, 2022).

A maioria das mulheres que usam lamotrigina ou levetiracetam durante a gravidez pode exigir um aumento da dose do medicamento, pois durante esse período o volume plasmático aumenta, a ligação das drogas às proteínas plasmáticas é alterada e a depuração das drogas

antiepilépticas também é alterada, o que pode reduzir sua biodisponibilidade. Portanto, recomenda-se que os níveis de concentração de uma droga antiepiléptica no soro sejam monitorados durante a gravidez (Błaszczuk *et al.*, 2022).

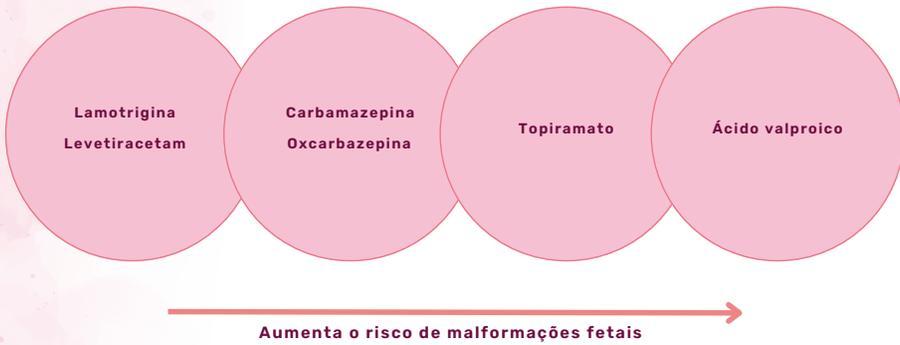
Os mecanismos das malformações congênitas fetais incluem: conversão de antiepilépticos em metabólitos tóxicos e instáveis e deficiência de ácido fólico com subsequente aumento nos níveis de homocisteína, podendo causar fenda palatina, defeitos do tubo neural, anormalidades esqueléticas e defeitos congênitos do coração e do trato urinário. A suplementação de ácido fólico durante a gestação pode prevenir malformações do tubo neural em filhos de mulheres que tomam antiepilépticos, por isso se recomenda uma dose de 5 mg/dia de ácido fólico para mulheres que pretendem engravidar e durante os primeiros meses de gravidez (Błaszczuk *et al.*, 2022), além de estar associado a pontuações mais altas de inteligência e a um risco reduzido de traços autistas (Huber-Mollema, 2020). É recomendada a realização de ultrassonografia morfológica fetal de primeiro e segundo trimestres para rastreamento de possíveis malformações. A realização de ultrassonografia obstétrica para avaliação do crescimento fetal após as 28 semanas é importante para detectar restrição de crescimento fetal nas pacientes expostas aos anticonvulsivantes, de acordo com o Ministério da Saúde (Brasil, 2019).

Para fins de controle sérico das drogas anticonvulsivantes, deve ser feita a monitorização pré-natal a cada trimestre da gestação e em situações especiais, como falta de controle das crises ou presença de sintomas adversos. Igualmente, por serem medicamentos inibidores das enzimas hepáticas e inibidores competitivos da protrombina, apresentam um risco maior de hemorragia, portanto, a gestante deve ser orientada a fazer a suplementação de 20 mg de vitamina K por dia, nas últimas semanas antes do parto, e 1 mg de vitamina K intramuscular para o recém-nascido (Błaszczuk *et al.*, 2022).

Em suma, crianças expostas ao ácido valproico durante a gestação tiveram uma maior incidência de distúrbios do espectro autista (TEA), sintomas de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e um pior desempenho neurocognitivo (diminuição do QI), em comparação com crianças expostas a LEV, LTG E CBZ (Huber-Mollema, 2020). O ácido valproico é teratogênico especialmente quando usado durante o primeiro trimestre de gestação, além de ter efeito de dose significativo durante o segundo e o terceiro trimestres para doenças neurológicas (Coste *et al.*, 2020) - aumenta com doses superiores a 1.000 mg/dia e com concentrações séricas acima de 70 µg/mL. Também foi descrita a síndrome do valproato fetal, que inclui anomalias craniofaciais, anomalias esqueléticas, anomalias do trato respiratório, atraso neurodesenvolvimental, meningomielocela, sofrimento perinatal e comportamento neonatal atípico. Por esses motivos, seu uso está contraindicado na gestação (categoria D da FDA) (Whalen; Finkell; Panavelil, 2016).

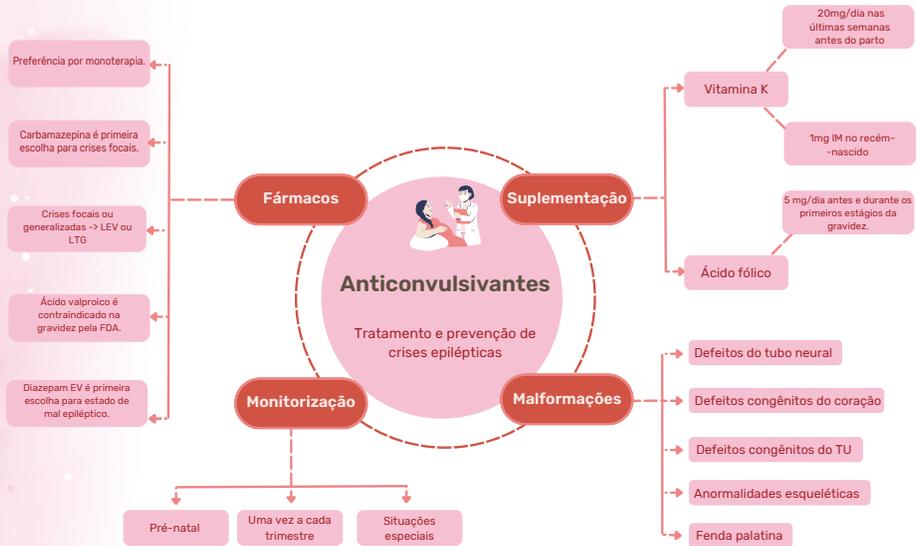
Portanto, é importante promover o atendimento precoce de mulheres em idade reprodutiva (15 a 44 anos) que são tratadas para epilepsia por clínicas neurológicas e ginecológicas especializadas. Prestar cuidados a mulheres com epilepsia no período pré-concepcional visa reduzir o risco de anomalias fetais e subsequentes distúrbios do desenvolvimento infantil, otimizando o tratamento farmacológico e implementando a suplementação de folato. Isso também pode fornecer um controle de convulsão desejável durante a gravidez. É importante esclarecer a paciente e os seus familiares, além de enfatizar que um potencial fator teratogênico, como o uso de antiepilépticos (Figura 1), já está presente nos primeiros dias após a concepção. Para reduzir o risco de defeitos congênitos, recomenda-se administrar a menor dose eficaz. O uso de levetiracetam e lamotrigina é considerado seguro para a gravidez e não foi associado a um risco aumentado de defeitos congênitos, em comparação com o grupo controle (Błaszczyk *et al.*, 2022).

Figura 1 – Perfil de risco teratogênico de fármacos antiepiléticos



Fonte: adaptado de Braghirolli (2018).

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1 (Farmacologia Aplicada):** Uma mulher de 25 anos com crises mioclônicas está bem controlada com valproato. Ela indica que deseja engravidar no próximo ano. Com relação à sua medicação antiepilética, qual das seguintes opções deve ser considerada?

- a) Deixá-la no tratamento atual.
- b) Considerar a troca para lamotrigina.
- c) Considerar a adição de um segundo antiepilético.
- d) Diminuir a dosagem de valproato.

 **QUESTÃO 2 (Farmacologia Aplicada):** Uma mulher com crises mioclônicas bem controladas com lamotrigina engravida e começa a apresentar novas crises. O que está ocorrendo, mais provavelmente?

- a) Sua epilepsia se agravou.
- b) As concentrações de lamotrigina estão aumentando.
- c) As concentrações de lamotrigina estão diminuindo.
- d) A lamotrigina deixou de ser eficaz nesta paciente.

 **QUESTÃO 3 (Farmacologia Aplicada):** Dirce, uma dona de casa de 25 anos que tem crises mioclônicas, está bem controlada com valproato. Ela está casada há 2 anos e informa à sua ginecologista que deseja engravidar no próximo ano. Com relação à sua medicação antiepilética, qual das seguintes opções deve ser considerada?

- a) Manter o tratamento atual com valproato.
- b) Considerar a troca para lamotrigina.
- c) Considerar a adição de um segundo antiepilético.
- d) Diminuir a dosagem de valproato.
- e) Interromper o uso do antiepilético e somente retornar ao tratamento após o parto.

 **QUESTÃO 4:** Os barbitúricos e os benzodiazepínicos, potentes fármacos anticonvulsivantes, agem:

- a) Facilitando a ação do GABA na abertura dos canais de Cl⁻.
- b) Inibindo a enzima GABA-transaminase que inativa GABA.
- c) Antagonizando com o GABA.
- d) Diminuindo a atividade do Gaba.
- e) Todas as alternativas estão corretas.

Referências

COSTE, J. *et al.* Risk of early neurodevelopmental disorders associated with in utero exposure to valproate and other antiepileptic drugs: a nationwide cohort study in France. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2020.

CAMARA, I. M. da *et al.* Epilepsia no período gravídico-puerperal TT - Epilepsy in puerperal-pregnancy period. *Femina*, v. 49, n. 3, p. 173-176, 2021.

BŁASZCZYK, B. *et al.* Epilepsy in pregnancy - management principles and focus on valproate. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 3, 2022.

HUBER-MOLLEMA, Y. *et al.* Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. *Journal of Neurology*, v. 267, n. 6, p. 1724-1736, 2020.

QUÍLEZ, A. *et al.* Risk-benefit assessment of treatment of epileptic women of child-bearing age with valproic acid. *Seizure*, v. 82, n. September, p. 27-30, 2020.

VACCARO, C. *et al.* New-generation antiepileptic drugs during pregnancy and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder: a scoping review. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, v. 27, n. 4, p. e1-e18, 2020.

WIGGS, K. K. *et al.* Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology*, v. 95, n. 24, p. e3232-e3240, 2020.

PENNELL, P. B. *et al.* Changes in seizure frequency and antiepileptic therapy during pregnancy. *Obstetric Anesthesia Digest*, v. 41, n. 3, p. 139-140, 2021.

BRAGHIROLI, I. D. *Farmacologia aplicada*. Porto Alegre: Grupo A, 2018.

WHALEN, K.; FINKELL, R.; PANAVELIL, T. A. *Farmacologia ilustrada*. Porto Alegre: Artmed, Grupo A, 2016.

CORDIOLI, A. V.; GALLOIS, C. V.; ISOLAN, L. R. *Psicofármacos - consulta rápida*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Relatório de recomendação Conitec: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.

ANVISA. Ministério da Saúde. *Resolução da Diretoria Colegiada nº 60, de 17 de dezembro de 2010*. Brasília, DF, v. 1, n. 60, p. 69, 2010.

Capítulo 10

Antipsicóticos

Nathália Lorenzoni Costa | Maria Eduarda Dupond Kindel |
Maria Clara Tonini Pagliarin | Grazieli Sassi |
Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- O que são fármacos antipsicóticos e quando utilizá-los;
- Quais são os principais antipsicóticos administrados nas mulheres grávidas, sua farmacocinética e sua farmacodinâmica;
- O que a associação entre esses fármacos e a gestação pode gerar à mãe e ao feto;
- As recomendações de uso de antipsicóticos em gestantes.

Introdução

A psicose é definida, resumidamente, como uma síndrome, na qual a capacidade mental, a resposta afetiva e as competências do indivíduo de reconhecer a realidade, de se comunicar e de se relacionar com outras pessoas estão comprometidas. Em suma, psicose significa delírios e alucinações. É válido destacar, ainda, que, sendo um conjunto de diversos sintomas, essa síndrome pode estar relacionada a muitos transtornos psiquiátricos diferentes, não se caracterizando como uma doença específica (Stahl, 2019).

Os antipsicóticos representam um conjunto de medicamentos utilizados para aliviar os sintomas psicóticos presentes em alguns transtornos psiquiátricos – sobretudo na esquizofrenia (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). Conforme suas particularidades, que serão abordadas ao longo deste capítulo, os antipsicóticos classificam-se em típicos (também denominados “tradicionais”, “convencionais” ou “de primeira geração”) e em atípicos (ou “de segunda geração”) (Stahl, 2019). Apesar de sua importância e de sua incontestável eficiência em controlar a psicose, deve-se ter cuidado ao administrá-los, em especial, em uma situação singular: a gestação.

Tendo em vista que os antipsicóticos abrangem uma série de medicamentos, como será especificado adiante, nem todos poderão ser detalhadamente abordados neste capítulo. Assim, serão discutidos, com ênfase, somente os mais utilizados em mulheres grávidas: haloperidol, clorpromazina, olanzapina, quetiapina e risperidona.

Antipsicóticos típicos

Os antipsicóticos típicos, também designados “de primeira geração”, são inibidores de diversos receptores cerebrais, mas seu efeito antipsicótico deve-se ao bloqueio competitivo dos receptores D2 da dopamina (Stahl, 2019). Esse bloqueio, entretanto, é capaz de gerar, além de sua eficiência antipsicótica, os efeitos adversos relacionados à sua administração e, entre eles, evidenciam-se os sintomas extrapiramidais (SEPs) – os quais se resumem a transtornos de movimento – e a hiperprolactinemia (Stahl, 2019). Os fármacos classificados nesse grupo dividem-se em alta e baixa potências, sendo o haloperidol o principal representante da primeira classe e a clorpromazina, o da segunda (Lin *et al.*, 2022). Clinicamente, nenhum desses medicamentos é mais eficaz do que o outro, embora alguns sejam responsáveis pela

geração de mais sintomas extrapiramidais, como o haloperidol, e outros menos, como a clorpromazina (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

Antipsicóticos atípicos

Os antipsicóticos atípicos, também denominados “de segunda geração”, são fármacos mais recentes e aperfeiçoados, o que os faz, praticamente, substituírem os agentes convencionais mais antigos (Stahl, 2019). A eficácia dos atuais, quando comparados aos anteriores, revela-se equivalente e, ocasionalmente, até superior. Além disso, possuem menor incidência de efeitos extrapiramidais e de hiperprolactinemia do que os antipsicóticos típicos, apesar de apresentarem maior risco de efeitos adversos metabólicos, como diabetes, hipercolesterolemia e aumento de massa corporal (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). Essas diferenças são responsáveis por classificá-los de forma distinta dos primeiros, sendo “atípicos” em comparação ao que se espera de um antipsicótico tradicional clássico de primeira geração (Stahl, 2019). A segunda geração de fármacos deve sua atividade singular ao bloqueio dos receptores de serotonina e de dopamina simultaneamente (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). Entre os representantes dessa classe, destacam-se: olanzapina, quetiapina e risperidona – os antipsicóticos de segunda geração mais comumente administrados em gestantes.

Farmacocinética

Os antipsicóticos mais utilizados na gestação são haloperidol, clorpromazina, olanzapina, quetiapina e risperidona. Portanto, apenas estes terão sua farmacocinética abordada neste capítulo.

↘ Haloperidol

O haloperidol é um antipsicótico de alta potência. Após a administração via oral, sua meia-vida é de 15 a 37 horas, e o platô de concentração plasmática é atingido em torno de 3 a 5 dias. Os picos de concentração plasmática ocorrem entre 1 e 4 horas após a ingestão via oral e 30 minutos depois da administração intramuscular. Mais de 90% do haloperidol liga-se às proteínas plasmáticas, e sua metabolização é realizada por enzimas hepáticas. Cerca de 60% desse fármaco são excretados pelas fezes e 40% pela urina – a qual elimina apenas cerca de 1% do haloperidol de forma inalterada. É válido ressaltar também que em torno de 2 mg de haloperidol via oral equivalem a 100 mg de clorpromazina, outro antipsicótico típico de elevada importância (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015).

↘ Clorpromazina

A clorpromazina foi o primeiro medicamento que se revelou eficaz em reduzir ou eliminar os sintomas psicóticos na década de 1950, promovendo uma revolução no tratamento das doenças psiquiátricas. Em relação à sua farmacocinética, é um fármaco bem absorvido por via oral e por via parenteral. As formas parenterais são absorvidas mais rapidamente, atingindo picos plasmáticos em 30 a 60 minutos. Entre as preparações de administração oral, as soluções são mais rapidamente absorvidas do que os comprimidos. Os picos plasmáticos ocorrem entre 1 e 4 horas após a administração oral, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (95% a 98%). Alimentos, café, cigarro e antiácidos interferem na absorção gastrointestinal – tabagistas, portanto, apresentam menores concentrações plasmáticas. Além disso, a clorpromazina distribui-se por todos os tecidos e tem metabolismo hepático complexo, com diversos metabólitos que possuem, inclusive, atividade

farmacológica significativa. Após sua metabolização, o medicamento e seus metabólitos são excretados na urina e nas fezes. Possui meia-vida de aproximadamente 24 horas, e o equilíbrio dos níveis plasmáticos é alcançado em 2 a 5 dias de tratamento. Ressalta-se, ademais, que, em estudos, a clorpromazina parece não diferir em eficácia, quando comparada ao haloperidol; entretanto, causou menos sintomas extrapiramidais e mais hipotensão (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015).

↘ Olanzapina

A olanzapina é um antipsicótico atípico bem absorvido por via oral, atingindo sua concentração plasmática entre 4 e 6 horas. A ingestão de alimentos não interfere na sua absorção. Possui meia-vida média de 33 horas, variando entre 21 e 54 horas, dependendo de fatores como tabagismo, sexo e idade. Sua meia-vida permite que seja ingerida apenas uma vez ao dia e, em 7 dias, atinge seu estágio de equilíbrio plasmático. A olanzapina possui metabolismo hepático (sendo seus metabólitos pouco ativos) e excreção renal. Tendo em vista que se liga intensamente às proteínas plasmáticas, distribui-se de forma ampla por todos os tecidos. É eficaz no tratamento da esquizofrenia, tanto na fase aguda, quanto na fase de manutenção. Esse medicamento pode ser utilizado, também, via intramuscular, atingindo seu pico de concentração plasmática de 15 a 45 minutos; indica-se tal uso no tratamento da agitação psicomotora associada a quadros maníacos ou de esquizofrenia. Atualmente, inúmeros estudos têm demonstrado que pacientes tratados com olanzapina estão em risco aumentado de ganho de peso, dislipidemia, hiperglicemia, aumento de resistência à insulina e diabetes *mellitus*, efeitos adversos comuns à administração de antipsicóticos atípicos (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015).

↘ Quetiapina

A quetiapina revela-se um antipsicótico atípico. Possui, após sua administração por via oral, absorção rápida e completa, atingindo seu pico de concentração sérica em cerca de 1 hora. A biodisponibilidade desse fármaco não é afetada, de forma significativa, pela ingestão de alimentos, tendo em vista que se liga às proteínas plasmáticas em 83%. A quetiapina é metabolizada no fígado, e seus metabólitos não são ativos, aparentemente. Sua meia-vida de eliminação é de, aproximadamente, 7 a 12 horas. A excreção ocorre por via renal e, em menor quantidade, por via fecal. Menos de 5% da dose administrada por via oral é excretada de forma inalterada. Em comparação a outros antipsicóticos atípicos, a quetiapina apresentou menor incidência de transtornos do movimento e de hiperprolactinemia – efeitos adversos que, entre os antipsicóticos de segunda geração, já são reduzidos –, menor ganho de peso e menor elevação da glicose sérica. Houve, entretanto, maior prolongamento do intervalo QT no ECG e maior elevação de colesterol, quando comparada à olanzapina. Além disso, também foram evidenciados: menor evidência de transtornos do movimento, menor aumento da prolactina e maior elevação do colesterol do que a risperidona (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015).

↘ Risperidona

A risperidona revelou-se o primeiro agente antipsicótico a explorar as vantagens clínicas de combinar antagonismo de D2 e de 5-HT_{2A} – mecanismo farmacodinâmico que será discutido adiante –, o que a tornou um fármaco de segunda geração. Entre os antipsicóticos atípicos disponíveis atualmente, mostra-se um dos que possuem mais baixo custo. Quando administrada por via oral, é rapidamente absorvida, atingindo seu pico plasmático em cerca de 1 hora após a ingestão. É

extensamente metabolizada no fígado, possuindo um metabólito ativo - a 9-OH-risperidona -, sendo que ambos são secretados, majoritariamente, por via renal. Ademais, possui biodisponibilidade de 100%, ligando-se em 90% às proteínas plasmáticas. A apresentação oral atinge o equilíbrio plasmático entre 1 e 7 dias, possuindo meia-vida de eliminação de 3 a 24 horas. Quando injetável, possui liberação prolongada, com meia-vida de 3 a 6 dias - essa formulação evita o metabolismo de primeira passagem e mantém mais estável a concentração plasmática do medicamento (Cordioli; Gallois; Isolan, 2015).

Farmacodinâmica

A farmacodinâmica dos antipsicóticos é variável, já que depende de suas classificações em típicos ou atípicos. O antagonismo da dopamina revela-se o mecanismo de ação de todos os antipsicóticos de primeira geração e da maioria dos antipsicóticos de segunda geração também. A atividade bloqueadora do receptor de serotonina, entretanto, mostra-se exclusiva da maioria dos fármacos atípicos (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016).

Em relação à farmacodinâmica dos antipsicóticos típicos, de início, destaca-se que é baseada, como já mencionado, no bloqueio dos receptores D2, em específico, na via dopaminérgica mesolímbica. Acredita-se que, nos transtornos psicóticos, há hiperativação de tal via, devido ao excesso de dopamina na sinapse, ocasionando sintomas positivos, como delírios e alucinações. Esse bloqueio, então, reduz a hiperatividade dessa via, a qual é, supostamente, a responsável pela psicose. Infelizmente, não é possível bloquear os receptores D2 apenas na via dopaminérgica mesolímbica; assim, seu bloqueio ocorre em todo o cérebro, o que gera os efeitos adversos clássicos dos antipsicóticos típicos (Stahl, 2019).

A farmacodinâmica dos antipsicóticos atípicos revela-se mais complexa. Esses fármacos mostram-se antagonistas da serotonina-dopamina, fato que explica o mecanismo das propriedades clínicas mais importantes dessa classe, isto é, a redução dos sintomas extrapiramidais (SEPs) com ações antipsicóticas comparáveis às dos antipsicóticos típicos (Stahl, 2019). Dessa forma, a “atipicidade” dos antipsicóticos de segunda geração costuma ser atribuída ao antagonismo simultâneo dos receptores de serotonina 5HT_{2A}, que acompanha o antagonismo de D₂. Todos os receptores 5HT_{2A} são pós-sinápticos e estão localizados em muitas regiões cerebrais. Quando localizados nos neurônios piramidais corticais, esses receptores são excitatórios e, portanto, capazes de potencializar a liberação de glutamato, que regula a liberação de dopamina, ou seja, a estimulação ou o bloqueio dos receptores 5HT_{2A} controlam, também, a liberação de dopamina. Essa, então, revela-se a propriedade específica dos antipsicóticos atípicos, a de bloquear os receptores 5HT_{2A}, os quais apresentam múltiplos mecanismos que os permitem aumentar a liberação de dopamina em uma região cerebral específica, o estriado. O resultado de tal liberação é que ela compete com antagonistas dos receptores D₂ no local, gerando uma redução de ligação a eles suficiente para eliminar os sintomas extrapiramidais (Stahl, 2019). Em suma, essa classe mantém as propriedades antipsicóticas dos fármacos de primeira geração – por meio da via dopaminérgica –, sem gerar efeitos adversos importantes, como os sintomas extrapiramidais, o que se deve à via serotoninérgica.

Os antipsicóticos na gestação

De forma geral, o uso de quaisquer psicofármacos durante a gestação apresenta, ao médico e à gestante, um dilema complexo. Estudos epidemiológicos mostram uma alta prevalência de doenças psiquiátricas em mulheres em idade fértil. Entretanto, devido aos pequenos nú-

meros amostrais e aos fatores de confusão associados (uso de múltiplos fármacos, por exemplo), os estudos disponíveis na literatura em relação a isso atualmente são bastante heterogêneos. É consenso, contudo, que, ao prescrever tais medicamentos, deve-se avaliar a gravidade da doença psiquiátrica materna e os riscos que a ausência de tratamento acarreta para a gestante e para o bebê, uma vez que nenhuma conduta é absolutamente livre de riscos. O uso de tais medicações em gestantes, quando necessário, deve ser realizado de forma limitada, com a mínima dose possível e em menor número de fármacos, enquanto se consegue manter a saúde mental (Schüler-Faccini *et al.*, 2011).

Conforme citado anteriormente, os antipsicóticos são fármacos utilizados no tratamento de transtornos psiquiátricos pautados por psicose, dentre eles, destaca-se a esquizofrenia (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). Dessa forma, essa patologia será evidenciada neste capítulo. Estudos apontam que mulheres que sofrem desse transtorno possuem maior número de gestações não planejadas do que mulheres sadias. Além disso, associou-se também a esquizofrenia ao aumento de partos prematuros, a condições neonatais precárias, a recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e a filhos com baixo peso ao nascimento. Ademais, sabe-se que mulheres esquizofrênicas possuem maior prevalência de tabagismo, uso de álcool e outras drogas. Sintomas psicóticos prejudicam a capacidade das mulheres em obter cuidados pré-natais e aumentam o risco de comportamentos perigosos (Schüler-Faccini *et al.*, 2011). Assim, o tratamento de tal transtorno torna-se, quase sempre, mandatário.

Antipsicóticos típicos na gestação

Os antipsicóticos típicos revelam-se, ainda, os mais estudados, e as pesquisas disponíveis apontam que tais medicamentos mostram-se seguros na gestação, quando administrados em baixas doses. Todavia,

quando utilizados em doses altas e por períodos prolongados, são capazes de gerar sintomas extrapiramidais transitórios nos recém-nascidos. Em contrapartida, se descontinuados abruptamente e antes do parto, aumenta-se o risco de descompensação materna nas semanas seguintes (Schüler-Faccini *et al.*, 2011).

Como já discutido, os dois principais representantes desse grupo são o haloperidol e a clorpromazina. O primeiro pode ser preferido em relação à segunda, já que minimiza os efeitos anticolinérgicos, hipotensores e anti-histamínicos (Ramos *et al.*, 2023). Ademais, é fato que, muitas vezes, os antipsicóticos causam efeitos colaterais parkinsonianos, os quais podem ser reduzidos com o uso de medicações anticolinérgicas. Entre essas, destaca-se, em nosso meio, o biperideno; entretanto, não se dispõe de estudos que garantam sua segurança quando administrado durante a gestação, de modo que deve ser evitado durante o primeiro trimestre e seu uso posterior avaliado de acordo com o risco/benefício (Schüler-Faccini *et al.*, 2011).

Conclui-se, então, que os antipsicóticos típicos são, de certa forma, bem estudados e os dados não indicam teratogenicidade.

Antipsicóticos atípicos na gestação

Os antipsicóticos atípicos foram incluídos no mercado de forma mais recente e, portanto, possuem sua segurança de uso ainda não completamente estabelecida (Schüler-Faccini *et al.*, 2011). Sabe-se, apesar disso, que sua utilização entre mulheres grávidas está aumentando demasiadamente nos últimos anos (Heinonen *et al.*, 2022). Felizmente, não há suspeitas de que causem malformações maiores. Exposições inadvertidas ocorridas no início da gravidez não constituem motivo de maior preocupação, todavia, em casos em que se pode planejar o tratamento durante a gestação, é recomendado que se opte pelos an-

tipsicóticos convencionais, em especial pelo haloperidol. Ainda assim, quando esses medicamentos são utilizados, prefere-se, com maior frequência, a olanzapina, a quetiapina e a risperidona. Existem estudos colaborativos em andamento, com o objetivo de tornar os dados na literatura menos limitados em relação ao uso desses fármacos (Schüler-Faccini *et al.*, 2011).

Antipsicóticos na gestação: outras prováveis complicações

Apesar da limitação existente na literatura em relação às complicações geradas pela utilização dos antipsicóticos em mulheres grávidas – conforme citado anteriormente –, alguns estudos recentes abordaram esse assunto de forma muito pertinente. Na maior parte das vezes, as análises foram realizadas com a administração dos medicamentos pelas gestantes no primeiro trimestre, que é o período etiologicamente relevante para a organogênese (Huybrechts *et al.*, 2016).

A partir disso, definiu-se, então, que o uso de antipsicóticos no início da gestação gera um risco notavelmente maior de parto prematuro em mulheres usuárias da medicação, quando comparadas às não usuárias; entretanto, não houve grande divergência quanto ao risco de diabetes *mellitus* gestacional, baixo peso ao nascer e macrossomia entre esses dois grupos (Lin *et al.*, 2022). Exceção a isso revela-se a administração de olanzapina e de quetiapina, antipsicóticos de segunda geração bastante utilizados, os quais aumentam o risco de diabetes gestacional e de macrossomia fetal nas gestações (Heinonen *et al.*, 2022). Ainda, determinou-se que, entre as mulheres que fazem uso de antipsicóticos atípicos no período, há maior chance de baixo peso do recém-nascido, quando comparadas às que utilizam os típicos. Dessa forma, faz-se necessária a monitoração quanto aos riscos de parto prematuro e baixo peso do bebê ao nascer em gestantes que utilizam esses fármacos (Lin *et al.*, 2022).

Ademais, recentemente, avaliou-se também a possível associação entre a utilização de antipsicóticos em gestantes e os riscos de malformações congênitas e malformações cardíacas ao feto (Huybrechts *et al.*, 2016). Determinou-se, então, que o uso desses medicamentos, em geral, não aumenta significativamente os riscos de malformações congênitas maiores (Yakuwa *et al.*, 2022) e malformações cardíacas em particular. Houve, apenas, um pequeno aumento no risco, quando a droga de escolha foi a risperidona; entretanto, essa situação ainda requer estudos adicionais (Huybrechts *et al.*, 2016). Desse modo, sugere-se um efeito teratogênico geral limitado ou inexistente da exposição antipsicótica no primeiro trimestre (Liu *et al.*, 2023).

Alguns estudos atuais investigaram a possibilidade de associação entre a exposição a medicamentos antipsicóticos durante a gravidez e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), o transtorno do espectro autista (TEA) e outros resultados do neurodesenvolvimento na prole (Andrade, 2022). Definiu-se, então, que o risco aumentado dessas patologias relacionou-se à doença materna grave – situação que gera a utilização desses fármacos –, e não à exposição gestacional a essas drogas. Ponderando os potenciais danos e o sofrimento relacionados às doenças mentais graves e os baixos riscos ligados ao uso de antipsicóticos na gestação, o início ou a continuação de antipsicóticos parece ter uma relação risco-benefício favorável em mulheres que necessitam utilizá-los; no entanto, a decisão deve ser compartilhada entre os pacientes, seus cuidadores e a equipe de tratamento (Andrade, 2022).

Antipsicóticos na gestação: orientações

Afirma-se, em resumo, que os antipsicóticos, independentemente de sua classe, revelam-se medicamentos fundamentais no tratamento de diversos transtornos psiquiátricos, tendo em vista que aliviam os sintomas psicóticos (Whalen; Finkel; Panavelil, 2016). Entretanto, deve-

-se ter cautela ao administrar esses fármacos em gestantes e, principalmente, durante o primeiro trimestre (Huybrechts *et al.*, 2016).

Visto que, em mulheres grávidas, há modificações fisiológicas importantes – na função hepática, por exemplo –, as quais são capazes de alterar a metabolização de alguns antipsicóticos (Ramos *et al.*, 2023), e há, também, uma possível transferência placentária desses fármacos ao feto (Zheng *et al.*, 2022), faz-se fundamental a minuciosa seleção de tais medicamentos antes de prescrevê-los. Deve-se avaliar criteriosamente, portanto, quais os riscos gerados pela psicose à gestante e se há benefício definido em utilizar drogas que a controlem, mesmo que com outros potenciais efeitos negativos (Schüler-Faccini *et al.*, 2011). Se houver vantagem de uso, então, deve-se optar, primeiramente, pela utilização do haloperidol –antipsicótico típico de alta potência –, pois, apesar da possibilidade de induzir sintomas extrapiramidais transitórios no recém-nascido, é preferível na gestação por minimizar os efeitos adversos maternos anticolinérgicos, anti-histamínicos e hipotensores (Ramos *et al.*, 2023).

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1:** Em relação aos antipsicóticos típicos e atípicos, assinale a alternativa **correta**:

- a) Os antipsicóticos típicos promovem maior incidência de efeitos adversos metabólicos, como diabetes, hipercolesterolemia e aumento de massa corporal.
- b) Os antipsicóticos típicos são responsáveis pela geração de mais efeitos extrapiramidais e de hiperprolactinemia.
- c) O uso de antipsicóticos típicos revela-se totalmente contraindicado na gestação, enquanto a utilização dos antipsicóticos atípicos é sempre preferível, tendo em vista o maior aperfeiçoamento desses fármacos.
- d) Os antipsicóticos típicos mais utilizados em mulheres grávidas, atualmente, são o haloperidol, a clorpromazina e a risperidona.

 **QUESTÃO 2** (adaptado - FCC - 2012 - TJ-PE - Analista Judiciário - Medicina - Psiquiátrica): Em relação ao uso de fármacos psicotrópicos na gestação, é **correto** afirmar:

- a) O uso de qualquer medicação psicotrópica deve ser suspenso sempre que o diagnóstico de gestação for estabelecido, independentemente da indicação clínica que a gestante apresentar, uma vez que os riscos ao feto não são completamente conhecidos.
- b) Os antipsicóticos típicos, como o haloperidol, não podem ser utilizados na gravidez, devido ao risco de interferência no desenvolvimento do sistema dopaminérgico fetal, dada a sua alta afinidade no bloqueio D2. Já os antipsicóticos atípicos, como a olanzapina e a quetiapina, poderão ser utilizados, pois o bloqueio dopaminérgico é significativamente menor e, portanto, sua teratogenicidade também.

- c) Na gestação, o uso de quaisquer fármacos psicotrópicos é permitido, já que, conforme descrito na literatura, não há risco algum de sua utilização.
- d) Deve-se ter cautela ao utilizar fármacos antipsicóticos em mulheres grávidas, em especial, no primeiro trimestre. Se houver vantagem de uso, entretanto, pode-se utilizá-los; nesse caso, é preferível a administração de haloperidol.

 **QUESTÃO 3:** Entre os antipsicóticos citados abaixo, na gestação, visando a minimização de efeitos adversos maternos anticolinérgicos, anti-histamínicos e hipotensores, é preferível o uso de:

- a) Haloperidol
- b) Clorpromazina
- c) Olanzapina
- d) Risperidona

 **QUESTÃO 4:** Em relação ao uso de fármacos antipsicóticos na gestação, é **correto** afirmar:

- a) Deve-se ter cautela ao utilizá-los, principalmente, no primeiro trimestre. Entretanto, seu uso não está contraindicado.
- b) O uso de antipsicóticos é formalmente contraindicado em mulheres grávidas.
- c) O risco gerado pela utilização de fármacos antipsicóticos na gestação revela-se sempre superior ao seu benefício.
- d) O risco desencadeado pelo uso de antipsicóticos em gestantes é consideravelmente menor ao administrar esses fármacos no primeiro trimestre.

Referências

- STAHL, S. M. *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
- RAMOS, J. G. L.; MARTINS-COSTA, S. H.; MAGALHÃES, J. A.; PASSOS, E. P.; OPPERMAN, M. L. R.; WENDER, M. C. O. *Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.
- CORDIOLI, A. V.; GALLOIS, C. B.; ISOLAN, L. *Psicofármacos: consulta rápida*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. *Farmacologia ilustrada*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
- SCHÜLER-FACCINI, L.; SANSAVERINO, M.T.; ABEICHE, A. M.; VIANNA, F. S.; SILVA, A. A. *Manual de teratogênese em humanos*. Rio de Janeiro: Febrasgo, 2011.
- LIN, H.-Y. *et al.* Antipsychotic use in early pregnancy and the risk of maternal and neonatal complications. *Mayo Clinic Proceedings*, nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.04.006>. Acesso em: 19 abr. 2023.
- HUYBRECHTS, K. F. *et al.* Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry*, set. 2016. Disponível em: 10.1001/jama-psychiatry.2016.1520. Acesso em: 19 abr. 2023.
- HEINONEN, E. *et al.* Antipsychotic use during pregnancy and risk for gestational diabetes: a national register-based cohort study in Sweden. *CNS Drugs*, fev. 2022. Disponível em: 10.1007/s40263-022-00908-2. Acesso em: 19 abr. 2023.
- YAKUWA, N. *et al.* Pregnancy outcomes with exposure to second-generation antipsychotics during the first trimester. *Journal of Clinical Psychiatry*, jun. 2022. Disponível em: 10.4088/JCP.21m14081. Acesso em: 19 abr. 2023.
- LIU, X. *et al.* Maternal antipsychotic use during pregnancy and congenital malformations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*, abr. 2023. Disponível em: 10.1016/j.ajogmf.2023.100950. Acesso em: 19 abr. 2023.
- ANDRADE, C. Attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and other neurodevelopmental outcomes associated with antipsychotic drug exposure during pregnancy. *Journal of Clinical Psychiatry*, maio 2022. Disponível em: 10.4088/JCP.22f14529. Acesso em: 19 abr. 2023.
- ZHENG, L. *et al.* Antidepressants and antipsychotics in human pregnancy: transfer across the placenta and opportunities for modeling studies. *Journal of Clinical Pharmacology*, set. 2022. Disponível em: 10.1002/jcph.2108. Acesso em: 21 abr. 2023.

Capítulo 11

Hipoglicemiantes orais e insulina

Rafaella Noronha Garzella | Nathália Lorenzoni Costa |
Maria Eduarda Dupond Kindel | Grazieli Sassi |
Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- O que é o diabetes *mellitus* gestacional e como diagnosticá-lo;
- A farmacodinâmica e a farmacocinética dos principais fármacos utilizados para tratar essa patologia;
- Como realizar o tratamento dessa patologia;
- Quais hipoglicemiantes orais são liberados e quais são contraindicados na gestação.

Introdução

A gestação compreende um período de diversas alterações fisiológicas, que ocorrem em consequência da adaptação do organismo materno para o desenvolvimento do feto da melhor maneira possível. Uma dessas alterações é a mudança no controle glicêmico da mãe, pois o metabolismo deve suprir as demandas não apenas da gestante, mas também do bebê. Em decorrência desse contexto, o rastreamento e o tratamento

do diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é parte primordial do atendimento pré-natal (Ramos *et al.*, 2023).

O diabetes *mellitus* (DM) representa um grupo de doenças metabólicas com etiologias diversas, caracterizado por hiperglicemia. Essa condição pode resultar da secreção deficiente de insulina pelas células β pancreáticas, da resistência periférica à ação da insulina, ou de ambas (Vilar, 2020). Já o DMG ocorre quando uma gestante tem um quadro de hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez, com níveis glicêmicos sanguíneos que não atingem os critérios diagnósticos para DM (Febrasgo, 2019).

De acordo com as estimativas mais recentes, o DMG afeta cerca de 14% das gestações no mundo todo (IDF, 2017). No que diz respeito ao Brasil, estima-se que a prevalência de DMG no Sistema Único de Saúde (SUS) seja de aproximadamente 18% (Trujillo *et al.*, 2016). Tendo essa perspectiva, é possível compreender o porquê de o rastreamento de DMG ser tão importante, uma vez que ele acomete quase um quinto de todas as gestações.

Ao analisar o risco de desfechos adversos que um quadro de DMG não tratado possui, percebe-se uma significativa incidência de morbidade e mortalidade, tanto para a mãe quanto para o feto (Ramos *et al.*, 2023). Os riscos para a gestante incluem: parto cesáreo, trauma ao nascimento, distúrbios hipertensivos (incluindo pré-eclâmpsia) e desenvolvimento subsequente de DM2. Para o feto, o DMG descontrolado pode causar consequências em curto prazo, como macrossomia, distocia de ombro e desconforto respiratório, bem como sequelas em longo prazo, como maior risco de desenvolver obesidade e DM2 na vida adulta (Hod *et al.*, 2015). Dessa forma, torna-se claro que o entendimento pleno da terapêutica do DMG é imperativo para a boa prática clínica, para que assim seja possível controlar desfechos evitáveis com o tratamento correto.

Fisiopatologia do diabetes *mellitus* gestacional

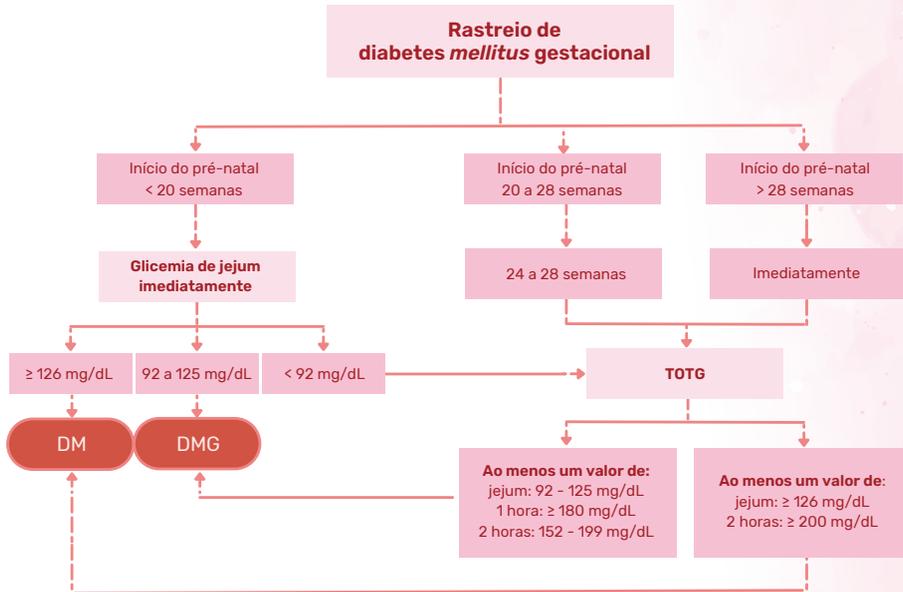
A gestação caracteriza-se por ser um estado de resistência à insulina (Ramos *et al.*, 2023). Essa condição, aliada à intensa mudança nos mecanismos de controle da glicemia, em função do consumo de glicose pelo embrião/feto, pode contribuir para a ocorrência de alterações glicêmicas, favorecendo o desenvolvimento de DMG nessa fase (Plows *et al.*, 2018).

O que de fato ocorre, na maioria dos casos, é que as células β pancreáticas falham em compensar um excesso crônico de glicose, levando a uma eventual resistência à insulina, à hiperglicemia e ao aumento do suprimento de glicose para o feto em crescimento (Plows *et al.*, 2018). Além disso, alguns hormônios produzidos pela placenta e outros aumentados pela gestação, tais como lactogênio placentário, cortisol e prolactina, podem promover redução da atuação da insulina em seus receptores, corroborando o problema (ADA, 2019). Enquanto o pâncreas materno suportar o aumento de produção e secreção de insulina, a hiperglicemia é evitada; quando essa capacidade é sobrecarregada pelo aumento da resistência à insulina, ocorre a hiperglicemia materna.

Diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional

Para o rastreio, evidenciado na Figura 1, deve-se realizar a glicemia de jejum (até 20 semanas de idade gestacional) para diagnóstico de DMG e de DM diagnosticado na gestação (mulher sem diagnóstico prévio de DM, com hiperglicemia detectada na gravidez). Caso a glicemia de jejum apresente valores inferiores a 92 mg/dL, deve-se realizar o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75 g de glicose no período de 24 a 28 semanas de gestação. Se o início do pré-natal for tardio, deve-se realizar o TOTG, visando ao diagnóstico com a maior brevidade possível. Estima-se que, assim, sejam detectados 100% dos casos (Febrasgo, 2019).

Figura 1 – Diagnóstico de DMG



Fonte: adaptado de Febrasgo (2019).

Farmacodinâmica

Atualmente, 7 classes de hipoglicemiantes orais estão comercialmente disponíveis no Brasil: biguanidas, sulfonilureias, tiazolidinodionas, inibidores da DPP-4 (dipeptidil peptidase-4), glinidas, inibidores da α -glicosidase e inibidores do SGLT-2 (cotransportador de sódio-glicose 2). Como a metformina (biguanida) é o principal antidiabético oral utilizado na gestação, abordaremos apenas o seu funcionamento.

Metformina

A metformina não tem um efeito direto sobre as células β e ocasiona redução da glicemia por meio dos seguintes mecanismos: inibição da gliconeogênese (responsável por 75% de sua ação anti-hiperglicêmica); melhora da sensibilidade periférica à insulina (que reduz a insulinemia); e redução do *turnover* de glicose no leito esplâncnico (Zhu *et al.*, 2016).

↘ Insulina

A insulina age de diversas maneiras sobre o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas. Mais precocemente, ela propicia o aumento da captação de glicose, aminoácidos e potássio para as células e, posteriormente, promove a estimulação da síntese de proteínas, a inibição da degradação de proteínas, a ativação e a inativação de enzimas (Hall, 2017). Com a alimentação e o consequente aumento da oferta de nutrientes, a insulina permite que esses sejam úteis aos tecidos como forma de energia, além disso, induz a armazenagem do excesso de nutrientes, em formato de glicogênio, para uso posterior (Vilar, 2020).

Farmacocinética

↘ Metformina

A metformina é administrada por via oral, sendo absorvida lentamente pela parte superior do intestino delgado (duodeno-jejuno). A presença de alimento no estômago retarda a sua absorção, mas não prejudica. Sua biodisponibilidade é da ordem de 50% a 60% (ADA, 2019) e não é metabolizada pelo fígado, sendo excretada intacta na urina (Vilar, 2020).

↘ Insulina

Os rins e o fígado representam os principais órgãos responsáveis pelo metabolismo e pela excreção da insulina, sendo, geralmente, o fígado responsável pela depuração de 60% da insulina circulante, visto que é o sítio terminal da veia porta. Já os rins removem cerca de 35% a 40% do hormônio endógeno do sangue (Opas, 2019). As demais características farmacocinéticas podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características farmacocinéticas das insulinas

Ação efetiva	Insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração
Rápida	Regular	0,5 a 1h	2 a 3h	5 a 8h
Ultrarrápida	Lispro	5 a 15 min	0,5 a 1,5h	4 a 6h
	Aspart	5 a 15 min	0,5 a 1,5h	4 a 6h
	Glulisina	5 a 15 min	0,5 a 1,5h	4 a 6h
Intermediária	NPH	2 a 4h	4 a 10h	10 a 16h
	Longa	Glargina	2 a 4h	Sem pico
	Detemir	4 a 6h	Sem pico	16 a 24h
Ultralonga	Degludeca	30 a 90 min	Sem pico	Até 42h

Fonte: adaptado de Vilar (2020).

Hipoglicemiantes na gestação

↳ Hipoglicemiantes liberados na gestação

Como visto anteriormente, o tratamento do DMG é de extrema importância para evitar a morbidade e a mortalidade materno-fetal. Logo, o entendimento claro de quais classes de medicamentos possuem evidências científicas significativas, provando a sua segurança na gestação, é fundamental para o manejo correto dessa patologia.

A insulina humana não cruza a barreira placentária, ao contrário dos hipoglicemiantes orais, o que demonstra um maior perfil de segurança para o uso no período gestacional (Ramos *et al.*, 2023). Ademais, a extensa experiência com a terapia de substituição da insulina humana não indica qualquer potencial embriotóxico (Febrasgo, 2011). Dessa forma, a insulina é considerada o hipoglicemiante mais seguro e indicado para o tratamento de DMG, como demonstrado no Quadro1.

Quadro 1 – Insulinas e sua categoria de risco para uso na gestação

Insulina/análogo	Categoria de risco
Insulina R	B
Inalada	C
Lispro	B
Glulisina	C
Fast-Asparte	A
NPH	B
Glargina e biossimilar	C
Detemir	A
Degludeca	C
Glargina U300	C
Lispro Mix 75/25 e 50/50	B
Asparte Mix 70/30	C

Fonte: adaptado de Zajdenverg *et al.* (2022).

Em decorrência da comodidade posológica e da facilidade de administração, muito se estuda o uso dos antidiabéticos orais na gestação, principalmente a metformina. Atualmente, a metformina é o hipoglicemiante oral mais utilizado no período gestacional, pois, apesar de

ultrapassar a barreira placentária (Ramos *et al.*, 2023), esse fármaco tem uma boa eficácia no controle glicêmico durante a gestação, pode diminuir a incidência de hipertensão gestacional e é consideravelmente seguro (Febrasgo, 2011). Dessa maneira, a metformina é considerada a principal alternativa à insulina, embora os dados de segurança em longo prazo da criança ainda sejam limitados (Zajdenverg *et al.*, 2022).

↘ Hipoglicemiantes contraindicados na gestação

É preciso ressaltar, primeiramente, que todas as demais classes de hipoglicemiantes orais possuem poucos estudos demonstrando sua eficácia e sua segurança durante a gestação, assim como o acompanhamento da prole em longo prazo. Portanto, o uso delas não é recomendado durante a gestação. A seguir, apresentam-se as informações mais bem estabelecidas atualmente sobre as principais classes de hipoglicemiantes orais.

O uso da glibenclamida na gestação ainda é incerto, apesar de se mostrar como uma alternativa promissora, pois possui eficácia comprovada no controle glicêmico durante esse período (Zajdenverg *et al.*, 2022). Contudo, as evidências atuais mostram associação da glibenclamida com aumento dos riscos de hipoglicemia neonatal e de macrosomia. Dessa forma, seu uso ainda não é recomendado no período gestacional (ADA, 2019).

Outro fármaco de uso corriqueiro para tratamento de DM é a troglitazona (tiazolidinodiona), que tem um perfil relativamente seguro, mas é associada à hepatotoxicidade, o que, juntamente com a falta de estudos provando sua segurança, a torna contraindicada na gestação (Febrasgo, 2011).

Por fim, outra classe comum de hipoglicemiantes orais são os inibidores da alfa-glicosidase, que são aparentemente seguros na gesta-

ção, porém, associam-se a desconforto gastrointestinal e a uma possível interferência na maturação do feto (Febrasgo, 2011). Pela insuficiência de estudos, o uso dessa classe não é recomendado na gestação.

Tratamento do diabetes *mellitus* gestacional

Apesar de o foco deste capítulo ser o tratamento medicamentoso do DMG, é imperativo ressaltar que o primeiro passo é composto por medidas não farmacológicas, sendo elas a dieta, a prática de exercícios físicos (adequados para gestantes) e o controle glicêmico diário (Hod *et al.*, 2015). Caso duas ou mais medidas de glicemia avaliadas após 7 a 14 dias de terapia não farmacológica estiverem acima da meta, é recomendado o início da terapia farmacológica (Zajdenverg *et al.*, 2022).

No que diz respeito à abordagem medicamentosa, a insulina é considerada a medicação de primeira linha para o tratamento do DMG, por ter eficácia, segurança e passagem placentária limitada comprovadas durante a gravidez (Sweeting *et al.*, 2022). O tratamento deve ser iniciado com o uso das insulinas humanas NPH/Regular. Entretanto, em casos que apresentem difícil controle das excursões glicêmicas no período pós-prandial, pode-se utilizar análogos de insulina de ação rápida ou ultrarrápida (ADA, 2019).

É recomendado que a terapia com insulina para DMG seja feita na dose total inicial de 0,5U/kg/dia (Opas, 2019). Todavia, em razão da dinâmica das mudanças fisiológicas ao longo da gestação, que afetam o metabolismo materno, é necessário ajustar a terapia farmacológica no mínimo a cada 15 dias até a 30^a semana de idade gestacional e semanalmente após a 30^a semana (Zajdenverg *et al.*, 2022).

Embora a terapia insulínica no DMG seja muito eficiente e segura, existem situações em que o uso da metformina será indicado como alternativa à insulina ou como tratamento associado a ela. Em casos de

falta de adesão à insulinoterapia, dificuldade na autoadministração, estresse em níveis exacerbados decorrente do uso da insulina ou restrição alimentar excessiva da gestante para evitar o uso da insulina, tem-se a recomendação de substituir a terapia insulínica por administração de metformina (ADA, 2019). Ademais, a associação de metformina à insulina é indicada em gestantes com DMG que necessitem altas doses de insulina ($> 2 \text{ UI/Kg/dia}$) sem controle glicêmico adequado ou com ganho excessivo de peso materno ou fetal (Zajdenverg *et al.*, 2022).

Ainda que a metformina seja um medicamento considerado seguro, é importante ressaltar que ela é contraindicada em situações de fetos abaixo do percentil 50, presença de crescimento intrauterino restrito e gestante com doença renal crônica (Opas, 2019).

Tratamento farmacológico de gestantes com diabetes *mellitus* pré-gestacional

A abordagem terapêutica do DM pré-gestacional é muito similar à abordagem do DMG, entretanto, algumas alterações merecem destaque. Inicialmente, é recomendado que gestantes com DM2 interrompam o tratamento não insulínico antes ou logo após o início da gestação, quando estiver garantida a imediata substituição pela insulinoterapia (Ramos *et al.*, 2023), por ser mais eficaz e segura na gestação.

No tratamento específico da gestante com DM1, pode-se utilizar os análogos de insulina rápida (Lispro, Asparte) ou ultrarrápida (“*fastaspart*”) para controle da glicemia pós-prandial, por estarem associados a um menor risco de hipoglicemia (ADA, 2019), muito comum nessa forma de DM.

Já no âmbito do tratamento das gestantes diabéticas tipo 2, sempre deve ser avaliado o uso de metformina associado à insulina, principalmente naquelas que apresentem ganho de peso gestacional excessivo ou tenham fetos grandes para a idade gestacional (Sweeting *et al.*, 2022).

Metas glicêmicas

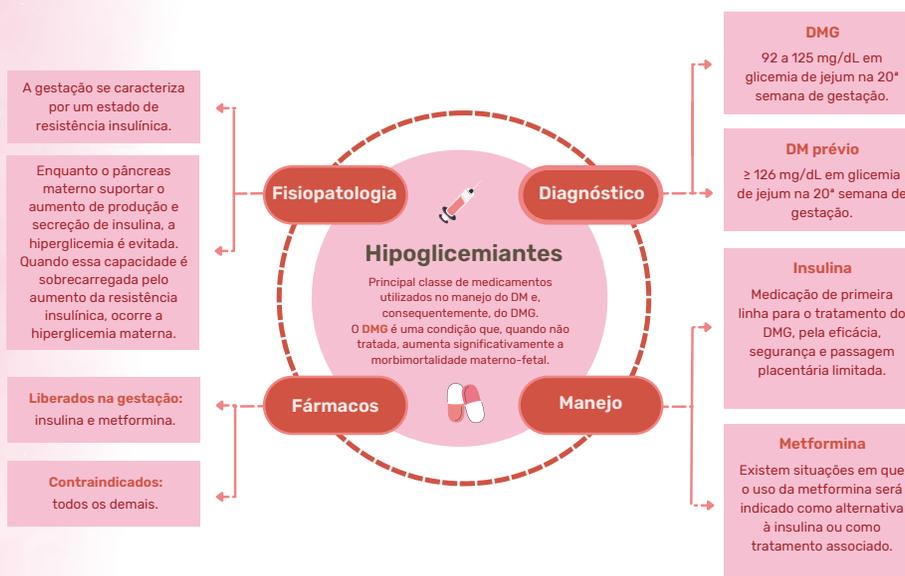
As metas de glicemia capilar a serem atingidas durante a gravidez, independentemente da idade gestacional, estão descritas na Tabela 2. Uma vez que essas metas sejam atingidas, considera-se que o DMG está controlado.

Tabela 2 – Metas glicêmicas na gestação

Horário	Jejum	1h pós-prandial	2h pós-prandial
Limite de glicemia	< 92 mg/dL	< 140 mg/dL	< 120 mg/dL

Fonte: adaptado de Opas (2019).

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1** (USP-RP - SP - 2017 - R1 - 1): Paciente de 37 anos, primigesta, com 28 semanas de idade gestacional, retorna à consulta de pré-natal após uma semana de diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional e estabelecimento de conduta com orientação nutricional e realização de atividade física. Apresenta os seguintes valores de curva glicêmica domiciliar (valores em mg%):

	Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira	Sábado	Domingo
Glicemia de jejum	98	91	90	96	92	97	96
Glicemia pré-prandial	102	98	97	103	105	103	102
Glicemia 2h pós-prandial	123	112	109	127	122	121	126

A conduta mais adequada para este caso é:

- Prescrever antidiabéticos orais em associação às orientações nutricionais e de atividade física.
- Associar prescrição de insulino terapia às orientações nutricionais e de atividade física.
- Somente reforçar a conduta atual de orientações nutricionais e de atividade física diária.
- Manter seguimento pré-natal habitual, uma vez que a paciente se apresenta euglicêmica.

 **QUESTÃO 2** (SP - Universidade Estadual Paulista - Unesp - 2019): Tercigesta de 33 anos apresenta nos exames de primeiro trimestre glicemia de jejum de 95 mg/dL. AP: dois partos vaginais prévios. O diagnóstico e a conduta são:

- Diabetes gestacional; orientação nutricional.
- Glicemia de jejum alterada; solicitar imediatamente GTT 100 g.

- c) Glicemia de jejum normal; solicitar GTT 75 g com 24 semanas.
- d) Glicemia de jejum normal; solicitar nova glicemia de jejum com 24 semanas.

 **QUESTÃO 3** (RS - Associação Médica do Rio Grande do Sul - AMRIGS - 2021): Na primeira consulta de pré-natal, com 11 semanas de gestação, a gestante apresenta seus exames de rotina com uma glicemia de jejum de 93 mg/dL. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia e a American Diabetes Association, qual o diagnóstico e a conduta para o caso?

- a) Glicemia normal - realizar teste de tolerância com 75 g de glicose com 24-28 semanas.
- b) Glicemia normal - encerrar a investigação.
- c) Diagnóstico de diabetes melito gestacional - iniciar tratamento com dieta e atividade física.
- d) Diagnóstico de diabetes melito gestacional - iniciar tratamento com dieta, atividade física e insulina.

 **QUESTÃO 4** (RS - Associação Médica do Rio Grande do Sul - AMRIGS - 2019): Em relação ao metabolismo da glicose na gestação e à fisiopatologia do diabetes gestacional (DG), analise as assertivas abaixo:

- I) A resistência à insulina aumenta progressivamente durante a gestação normal, em virtude da secreção placentária de alguns hormônios, como o lactogênio placentário.
- II) A resistência à insulina atende às necessidades metabólicas do feto, que precisa de maior disponibilidade de glicose, a qual é transportada pela placenta por meio de difusão facilitada.

- III) O defeito metabólico nas mulheres com DG é a sua incapacidade de secretar insulina em níveis necessários para atender à demanda aumentada.
- IV) O mecanismo primário na macrossomia é a hiperinsulinemia fetal decorrente da hiperglicemia materna, o que leva a uma maior transferência de glicose da mãe para o feto.

Quais estão corretas?

- a) Apenas I e III.
- b) Apenas II e IV.
- c) Apenas I, II e III.
- d) I, II, III e IV.

Referências

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION – ADA. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, v. 42, n. 1, p. 165-172, 2019.

FEBRASGO. *Manual de teratogênese em humanos*. Rio de Janeiro: Febrasgo, 2011.

FEBRASGO. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. *Femina*, v. 47, n. 11, p. 786-796, 2019.

HALL, J. E. *Guyton & Hall fundamentos de fisiologia*. 13. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017.

HOD, M. *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management and care. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, v. 31, n. 3, p. 173-211, 2015.

INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION – IDF. *IDF Diabetes Atlas*. 8. ed. Bruxelas, Bélgica: IDF, 2017.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – OPAS. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil*. Brasília, DF: OPAS, 2019. 57 p.: il. ISBN: 978-85-94091-12-3.

PLOWS, J. *et al.* The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Internacional Journal of Molecular Science*, v. 19, n. 11, p. 33-42, 2018.

RAMOS, J. G. L. *et al.* *Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

SWEETING, A. *et al.* A clinical update on gestational diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*, v. 43, n. 5, p. 763-793, 2022.

TRUJILLO, J. *et al.* Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 105, n. 3, p. 322-326, 2016.

VILAR, L. *Endocrinologia clínica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2020.

ZAJDENVERG, L. *et al.* *Tratamento farmacológico do diabetes na gestação*. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022.

ZHU, B. *et al.* Metformin versus insulin in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Irish Journal of Medical Science*, v. 185, p. 371-381, 2016.

Capítulo 12

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), analgésicos opioides e não opioides

Valéria Tessaro Grandi | Rafaella Noronha Garzella |
Nathália Lorenzoni Costa | Grazieli Sassi |
Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- Farmacocinética, farmacodinâmica e características dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs);
- Uso dos AINEs na gestação;
- Farmacocinética, farmacodinâmica e características dos analgésicos;
- Uso dos analgésicos na gestação.

Introdução

Entre as inúmeras restrições medicamentosas presentes durante o período de gestação, a dúvida na hora da prescrição é inevitável, principalmente quando a classe medicamentosa é utilizada para tratar condições de saúde comuns no cotidiano. Neste capítulo, serão abordadas

duas classes de fármacos muito utilizadas na prática e na rotina dos profissionais de saúde, correlacionando a possibilidade ou não do uso durante a gestação.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e os analgésicos (opioides ou não) são medicamentos de ação predominante analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Eles estão no topo entre os mais prescritos em todo o mundo, tendo ação, sobretudo, no tratamento de dores, afecções inflamatórias em geral e, também, condições crônicas como as osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios musculoesqueléticos (Batlouni, 2010).

Os analgésicos são subdivididos em duas classes: opioides e não opioides. Os opioides são utilizados para o tratamento da dor mais intensa, aguda ou crônica, a qual geralmente não é controlada por analgésicos não opioides ou AINEs. A classe dos não opioides é utilizada para tratar situações em que a intensidade da dor é leve a moderada.

No contexto gestacional, existem várias condições que exigem o uso desses fármacos. Além de condições orgânicas e comorbidades crônicas oriundas da história médica pregressa, a própria gestação carrega alterações fisiológicas que podem ser fonte etiológica de dor e inflamação. Exemplificando, cerca de dois terços das gestantes sofrem de dor lombar e quase um quinto sente dor pélvica, quadros que acabam se agravando com o avanço da gravidez, interferindo no trabalho, nas atividades diárias e no sono (Liddle; Pennick, 2015).

Tendo essas condições em vista, é de extrema importância que todos os profissionais da saúde estejam preparados e saibam conduzir casos em que há necessidade de utilizar essas classes medicamentosas. Dessa forma, ter conhecimento sobre seu uso e suas implicações na gestação evita consequências irreversíveis tanto para a mãe quanto para o feto.

Anti-inflamatórios não esteroidais

↳ Farmacocinética e farmacodinâmica

Atualmente, os AINEs representam cerca de 5% de todos os medicamentos prescritos, estando entre os medicamentos de venda livre mais populares em todo o mundo. Esses fármacos podem ser classificados de diversas formas, mas, tradicionalmente, diferenciam-se por suas características químicas, sendo a maioria classificada como: derivados principais de ácido salicílico, ácido acético, ácido enólico, ácido antranílico ou ácido propiônico (Bindu; Mazumder; Bandyopadhyay, 2020).

A farmacodinâmica dos AINEs se estabelece na resposta inflamatória do organismo acerca de determinado estímulo. A fisiologia da resposta biológica a um determinado agente envolve uma infinidade de elementos, responsáveis por mediar cada etapa da resposta imune. Os AINEs agem especificamente inibindo mediadores pró-inflamatórios, impossibilitando que a resposta inflamatória se perpetue.

Componente natural da membrana celular, o ácido araquidônico é um dos principais sinalizadores inflamatórios (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012). Quando ocorre algum estímulo físico, químico ou biológico na membrana celular, há a liberação da enzima fosfolipase A2, que possui como função a fosforilação e liberação do ácido araquidônico. Esse, por sua vez, é substrato de duas vias enzimáticas: ciclo-oxigenase (COX) e lipo-oxigenase (LOX) (Rang *et al.*, 2012). Através da via da lipo-oxigenase, formam-se leucotrienos, lipoxinas e outros produtos que não serão abordados neste capítulo, visto que não têm relevância no mecanismo de ação dos medicamentos em questão (Rang *et al.*, 2012).

As isoenzimas denominadas ciclo-oxigenases (COX) são responsáveis por converter o ácido araquidônico em substâncias pró-inflamatórias, os prostanoídes, tendo a sua biossíntese aumentada em sítios infla-

matórios. Dentre as principais substâncias prostanoídes que medeiam a inflamação, destacam-se a prostaglandina E2 (PGE2) e a prostaciclina (PGI2), as quais agem aumentando o fluxo sanguíneo local, a permeabilidade vascular e a infiltração de leucócitos através da ativação de seus respectivos receptores (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012).

Duas isoformas relacionadas da enzima COX foram descritas: COX-1 e COX-2. A COX-1 expressa-se de forma variável na maioria dos tecidos, não precisando necessariamente de estímulo externo para sua produção. Atua como uma enzima de "manutenção", regulando atividades normais e fisiológicas das células (por exemplo: citoproteção gástrica, homeostase vascular, agregação plaquetária e função renal), sendo estimulada por hormônios ou fatores de crescimento (Fuchs; Wannmacher, 2017). A inibição da COX-1 nas células epiteliais gástricas é tida, em grande parte, como a responsável pelos eventos adversos gástricos que complicam o tratamento com os AINEs tradicionais, fornecendo assim a razão para o desenvolvimento de AINEs específicos para a inibição da COX-2 (Fuchs; Wannmacher, 2017).

Já a COX-2 é uma enzima regulada, localizada no cérebro, nos rins, nos ossos e no sistema reprodutor feminino, não estando presente na maioria dos outros tecidos. Tal fato justifica a menor associação de efeitos colaterais ao uso de fármacos que atuam sobre a COX-2, quando comparados com a COX-1. Sua expressão é aumentada durante estados de inflamação ou em resposta a estímulos mitogênicos (Solomon, 2021). Ou seja, é uma isoenzima produzida sob estímulo de células inflamatórias, como neutrófilos, macrófagos ou monócitos.

Em resumo, o principal efeito primário dos AINEs é a inibição da ciclo-oxigenase (COX-1 e/ou COX-2), prejudicando a transformação final do ácido araquidônico em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano, impactando diretamente na cadeia inflamatória (Solomon, 2021).

Os AINEs podem ser subdivididos em duas categorias: seletivos e não seletivos (Quadro 1). Na classe dos seletivos (COXIBES), caracterizados por inibir somente a COX-2, têm-se o parecoxibe e o celecoxibe (Batlouni, 2010). A respeito da classe dos inibidores não seletivos, a atuação essencial é nos receptores de COX-1 e COX-2, tendo como consequência direta uma gama maior de efeitos adversos. Os principais exemplos são: ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, diclofenaco, sulindac, piroxicam, meloxicam e cetoprofeno (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012).

Quadro 1 – Classificação dos AINEs

Classificação	Mecanismo de ação	Exemplos
Inibidores seletivos (COXIBES)	Inibem somente a COX-2	Celecoxibe e etoricoxibe
Inibidores não seletivos	Atuação nos receptores da COX-1 e da COX-2	Ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco e cetoprofeno

Fonte: autoria própria.

A maioria dos AINEs atua localmente de forma competitiva, inibindo de forma reversível as enzimas COX. A principal exceção é o ácido acetilsalicílico, que se destaca por inibir essas isoenzimas de forma irreversível, sendo distinguido dos AINEs tradicionais (Katzung; Masters; Trevor, 2017).

A absorção dos AINEs administrados por via oral é consideravelmente rápida, atingindo, em média, o pico de concentração entre 2 e 3 horas, porém pode variar de acordo com o composto químico. As condições para metabolismo estão relacionadas com a concentração de proteínas, principalmente a albumina, visto que é a principal via de distribuição, sendo a via hepática responsável pela biotransformação (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012). Pacientes com quadro de hipoalbuminemia, como portadores de cirrose ou artrite reumatoide ativa, podem apresentar maior concentração sérica livre da droga. A eliminação dos fármacos se dá pela via renal. Acerca da meia-vida dos AINEs, existem duas divisões: entre os que possuem ação curta (menos de 6 horas), como ibuprofeno, diclofenaco, cetoprofeno e indometacina, e os de ação prolongada (mais de 6 horas), como naproxeno, celecoxibe, meloxicam, nabumetona e piroxicam (Solomon, 2021).

Os efeitos adversos mais comuns são dor abdominal, náusea, diarreia, anorexia, erosão/úlceras gástricas, inibição da ativação plaquetária, maior risco de hemorragias, edema, piora da função renal em pacientes renais/cardíacos, infarto do miocárdio, AVC, trombose, cefaleia, vertigem, prolongamento da gestação e inibição da parturição (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012).

Uso de AINEs na gestação

No período gestacional, a dose, a idade gestacional e a duração da terapia são os principais fatores preditores de risco *versus* benefício dos AINEs (Lockwood; Magriples, 2023). No primeiro trimestre, por mais que os riscos fetal e materno não possam ser excluídos, são considerados baixos. Pode haver aumento na incidência de oligoidrâmnio, se os AINEs forem utilizados por mais de 20 semanas de tratamento. Desse modo, em pacientes que não possuem terapia alternativa e precisam necessariamente utilizar os AINEs, o uso desses fármacos pode ser

mantido de 20 a 30 semanas, desde que os níveis de líquido amniótico sejam monitorados por ultrassonografia (Bermas, 2023).

Vários estudos avaliaram a correlação entre AINEs e abortos espontâneos. No entanto, a qualidade dos dados e os fatores de impacto impossibilitam a validação dos resultados dessas análises (Bermas, 2023). A partir do terceiro trimestre, o uso de AINEs está contraindicado. Além de estarem associados à hipertensão pulmonar no feto ou neonato, existe um risco aumentado de fechamento prematuro do canal arterial, por meio do mecanismo de inibição da síntese de prostaglandinas (Ramos *et al.*, 2023). Os efeitos adversos maternos relatados durante o uso no terceiro trimestre incluem sangramento anormal e prolongamento da gestação e do trabalho de parto (Silva; Rodrigues Junior, 2021).

A aspirina, ou ácido acetilsalicílico, também é utilizada para tratamento de patologias inflamatórias, sendo o principal fármaco de escolha para tratamento de pré-eclâmpsia durante a gestação. Dados de, aproximadamente, 32.000 mulheres e bebês não evidenciaram risco de eventos hemorrágicos associados ao medicamento em baixa dose (Bermas, 2023).

Em resumo, a recomendação é de que esses medicamentos não sejam utilizados durante o terceiro trimestre, com exceção da aspirina em baixa dose (81 a 160 mg/dia) para prevenção da pré-eclâmpsia.

IMPORTANTE

NÃO utilizar AINEs no terceiro trimestre. Os riscos são:

- hipertensão pulmonar do feto ou neonato;
- fechamento prematuro do canal arterial.

Exceção: AAS em baixa dose para prevenção da pré-eclâmpsia.

Analgésicos

↳ Farmacocinética e farmacodinâmica

As diversas alternativas para o controle e o manejo de dor e febre envolvem, além dos AINEs, a classe dos analgésicos. Esses podem ser subdivididos de acordo com o local de ação e os princípios farmacológicos, sendo opioides ou não opioides (Quadro 2). Para facilitar o entendimento sobre essas classificações, a abordagem dessas classes será feita de forma individualizada.

Quadro 2 – Classificação dos analgésicos

Classificação	Mecanismo de ação	Exemplos
Não opioides	Inibição, mesmo que fraca, de: COX-1, COX-2 e COX-3, além de IL-1, il-6 e IFN.	Dipirona, paracetamol, ácido acetilsalicílico, AINEs.
Opioides	Bloqueio ou estímulo dos receptores opioides.	Morfina, codeína, tramadol, heroína, oxicodona.

Fonte: autoria própria.

↳ Não opioides

As drogas de primeira escolha para tratamento da dor leve ou moderada são os analgésicos não opioides. Todos os representantes possuem eficácia analgésica comprovada, sendo similares em doses

equipotentes. Os principais representantes dessa classe são: dipirona, paracetamol e ácido acetilsalicílico, além dos AINEs previamente abordados, como ibuprofeno e naproxeno. No entanto, essa classe se difere dos AINEs, especialmente, em sua farmacodinâmica (Fuchs; Wannmacher, 2017).

De maneira resumida, esses fármacos possuem baixa ação anti-inflamatória e, comprovadamente, elevada ação analgésica e antipirética. Ou seja, o mecanismo de ação empregado diferencia essa classe, visto que sua ação não é prioritária ao controle da inflamação, mas, sim, ao controle da dor leve/moderada e da temperatura (Pigozzo, 2014).

A analgesia proporcionada pelos analgésicos não opioides é decorrente da inibição, mesmo que fraca, das isoenzimas COX-1, COX-2 e COX-3 (na medula espinhal), diminuindo as prostaglandinas e reduzindo a sensibilidade das terminações nervosas a mediadores inflamatórios, como a bradicinina e a 5-hidroxitriptamina, e na via óxido nítrico-GMPc, no nociceptor. O ácido acetilsalicílico, por exemplo, possui efeito anti-inflamatório somente com doses mais elevadas, a partir de 4 g/dia. Outro fármaco que possui efeitos anti-inflamatórios fracos é o paracetamol, o qual se supõe que tenha capacidade reduzida de atuação em locais em que há a presença de concentrações elevadas de peróxidos, como em leucócitos ativados e plaquetas, localizados nos territórios de inflamação e trombose plaquetária (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012).

Os pirógenos endógenos, como interleucina-1(IL-1), IL-6 e interferons, são os mediadores da resposta fisiológica à elevação da temperatura nos episódios de febre. O efeito antipirético alcançado por esses fármacos é mediado pela inibição da interleucina-1, a qual atua na liberação de prostaglandinas no sistema nervoso central, elevando o ponto de ajuste do hipotálamo para o controle da temperatura (Rang *et al.*, 2012).

A farmacocinética varia de acordo com o composto e a via de administração. Em geral, o pico de concentração plasmática é de 1 hora, mas o composto pode ser encontrado no plasma em menos de 30 minutos. Os analgésicos não opioides possuem ligação fraca com proteínas, sendo metabolizados, em parte, por enzimas hepáticas. A meia-vida é de 2 a 3 horas, a absorção ocorre por transporte passivo, enquanto a eliminação é, em sua maioria, por via urinária ou gastrointestinal. Os efeitos colaterais relacionados são distintos entre os fármacos, sendo que o mais comum é reação alérgica (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012).

↘ Opioides

Dores intensas são o principal motivo para utilização de opioides como terapêutica. A sua divisão varia de acordo com o local de ação, sendo eles agonistas puros, agonistas parciais ou mistos (agonistas/antagonistas) e antagonistas. Os agonistas de receptores opioides mais conhecidos são: morfina, codeína, tramadol, heroína e oxycodona. Já os antagonistas são: nalmefeno, naloxona e naltrexona (Fuchs; Wannmacher, 2017).

A farmacodinâmica desses medicamentos consiste no bloqueio ou estímulo dos receptores opioides. Os receptores opioides se agrupam, em nível celular, e se acoplam às proteínas G. Essa associação tem, basicamente, duas ações intracelulares que estão associadas aos efeitos inerentes desses fármacos. Primeiramente, o fechamento dos canais de Ca^{+} regulados por voltagem nos terminais nervosos pré-sinápticos, reduzindo a liberação de transmissores; em segundo, a abertura dos canais de K^{+} , que hiperpolarizam e inibem os neurônios pós-sinápticos (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012).

Os receptores específicos de neurotransmissores nas membranas (μ , κ , δ) estão distribuídos no cérebro e na medula espinal

(Katzung; Masters; Trevor, 2017). Além disso, esses receptores estão expressos em tecidos periféricos, como vasos sanguíneos, coração, vias respiratórias/pulmões e intestino, e em muitas células imunes/inflamatórias. Dentro de cada classe, os opioides também podem diferir na afinidade de ligação aos receptores. Dessa forma, cada composto químico pode ser manipulado para agir em quantidade e intensidade específicas em receptores diferentes.

As particularidades de cada receptor moldam a resposta do organismo humano. Analgesia supraespinal e espinal é um efeito comum a todos os receptores. As particularidades envolvidas ao receptor “mu” são sedação, inibição da respiração, redução do trânsito gastrointestinal e atuação na liberação de hormônios e neurotransmissores (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012). O receptor “kappa” possui como diferencial efeitos psicotomiméticos e redução do trânsito gastrointestinal. Já o “delta” atua na modulação da liberação de hormônios e neurotransmissores (Katzung; Masters; Trevor, 2017).

A respeito da farmacocinética, o metabolismo de primeira passagem pode variar de um paciente para outro, modificando a biodisponibilidade e a dose oral necessária para o alvo terapêutico. O metabolismo pode ser por via hepática ou esterases plasmáticas e a excreção é, em sua maioria, renal (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012).

Os opioides produzem amplo espectro de efeitos indesejáveis, como depressão respiratória, náusea, vômito, tontura, obnubilação mental, disforia, prurido, constipação, aumento da pressão do trato biliar, retenção urinária e hipotensão, além de dependência e intoxicação, caso sejam administradas doses inadequadas (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012).

Uso de analgésicos opioides e não opioides na gestação

Um dos fármacos mais utilizados durante o período gestacional para tratamento e manejo de dor e febre é o paracetamol. Esse medicamento não possui evidências de efeitos adversos associados, como risco de perda gestacional, anomalias congênitas ou atraso no neurodesenvolvimento (Lockwood; Magriples, 2023). Alguns estudos inconclusivos relacionaram complicações maternas indicando risco aumentado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar. Entretanto, o paracetamol continua sendo o analgésico de escolha durante a gestação, devendo-se utilizar a menor dose e por menor tempo possível (Aragão; Tobias, 2019).

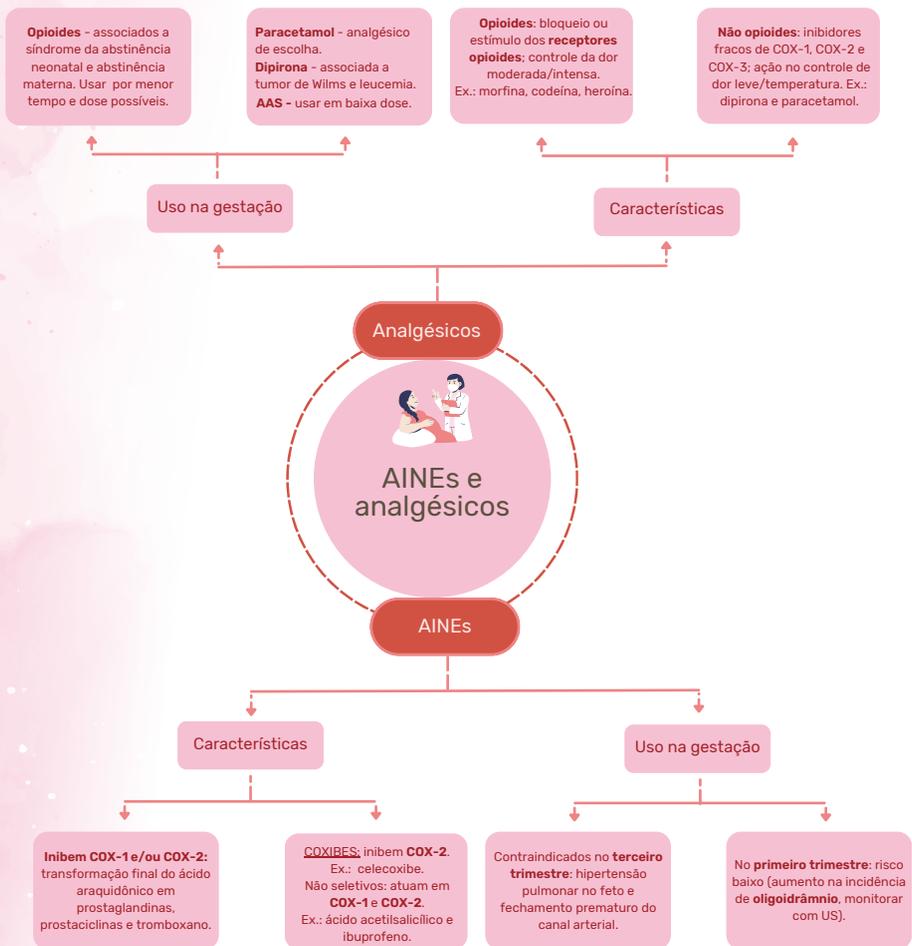
A dipirona está proibida de ser comercializada em diversos países devido ao risco de agranulocitose e anemia aplásica, porém, no Brasil, o seu uso ainda é permitido. Efeitos adversos, como malformações congênitas, morte intrauterina, parto prematuro ou baixo peso ao nascer, não foram observados durante o uso em gestantes. Não obstante, dois estudos associaram o uso desse fármaco ao tumor de Wilms e à leucemia, apesar de seu uso comum na rotina de prescrições. Dessa forma, o uso da dipirona deve ser limitado a menores dose e tempo de uso possíveis, tendo em vista essas possíveis complicações (Aragão; Tobias, 2019).

O uso de opioides durante o período gestacional possui informações limitadas quando prescrito por um período maior de um mês. As informações relacionadas ao uso crônico ou período maior que um mês corroboram efeitos colaterais como abstinência materna e síndrome de abstinência neonatal. A segurança desses medicamentos em curto prazo também não é comprovada, por isso, o uso para dores moderadas e intensas deve ser prescrito com menores dose e tempo possíveis (Lockwood; Magriples, 2023). As complicações relacionadas ao uso de opioides incluem descolamento prematuro de placenta, morte fetal, in-

fecção intra-amniótica, restrição de crescimento fetal, passagem fetal de mecônio, pré-eclâmpsia, ruptura prematura de membranas e trabalho de parto prematuro, insuficiência placentária, aborto espontâneo, hemorragia pós-parto e tromboflebite séptica (Chang, 2023). Em três estudos epidemiológicos em humanos também foram relatadas associações com defeitos do tubo neural e, além disso, com anomalias cardíacas congênitas e gastrosquise (Lockwood; Magriples, 2023).

Individualmente, a codeína teve seu uso associado à maior incidência de cesarianas e hemorragia pós-parto, se utilizada no final da gestação. Entretanto, essas alterações podem ser decorrentes da doença de base, e não do uso do fármaco. O tramadol foi submetido a um estudo que avaliou 1.682.846 gestantes, em que 1.751 fizeram uso de tramadol no início da gestação, com 96 recém-nascidos apresentando malformação congênita, com destaque para defeitos cardiovasculares e pé torto congênito (Aragão; Tobias, 2019). Se utilizado em estágios mais avançados da gestação, aparentemente não causa efeitos fetais importantes. Já a morfina, se utilizada no primeiro trimestre com cautela, não possui relatos de malformações. Por atravessar a placenta de maneira rápida (5 minutos), os recém-nascidos estão mais sujeitos a desenvolverem a síndrome da abstinência neonatal. Em casos de dependência de opioides durante a gestação, a metadona e a buprenorfina são os fármacos de escolha para o tratamento, porque não apresentam alteração no desenvolvimento do feto (Aragão; Tobias, 2019).

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1:** Em caso de prescrição de AINEs para pacientes que não possuem terapia alternativa durante o primeiro trimestre de gestação, qual a possível complicação fetal e qual o seguimento para rastreio?

- a) Malformação dos pés e orelhas – ultrassonografia.
- b) Oligoidrâmnio – ultrassonografia.
- c) Aumento dos BCFs – sonar-doppler.
- d) Malformação de ventrículo esquerdo – ecocardiografia fetal.

 **QUESTÃO 2:** A respeito do uso de ácido acetilsalicílico (AAS) na gestação, assinale a alternativa **correta**:

- a) O AAS não possui contraindicações na gestação e pode ser prescrito em qualquer dose, sem restrições.
- b) Durante o primeiro trimestre, o uso de AAS está contraindicado. A partir do terceiro trimestre, esse medicamento pode ser administrado em doses de até 1 g.
- c) O uso de AAS é completamente contraindicado na gestação.
- d) AAS em baixa dose é o único AINE tolerado no terceiro trimestre, visto que é utilizado para prevenção da pré-eclâmpsia.

 **QUESTÃO 3:** Qual o principal fármaco antipirético e analgésico de escolha para gestantes?

- a) Dipirona
- b) Ibuprofeno;
- c) AAS
- d) Paracetamol

 **QUESTÃO 4:** Quais são os fármacos de escolha para tratamento de dependência materna de opioides durante a gestação?

- a) Buprenorfina e morfina
- b) Buprenorfina e metadona
- c) Metadona e morfina
- d) Metadona e codeína

Referências

RAMOS, J. G. L.; MARTINS-COSTA, S. H.; MAGALHÃES, J. A.; PASSOS, E. P.; OPPERMANN, M. L. R.; WENDER, M. C. O. *Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.

FUCHS, D. F.; WANNMACHER, L. *Farmacologia clínica e terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON G. *Rang & Dale. Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. 13. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2017.

CHANG, G. *Substance use during pregnancy: overview of selected drugs*. UpToDate, 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/substance-use-during-pregnancy-overview-of-selected-drugs>. Acesso em: 25 abr. 2023.

LOCKWOOD, J. C.; MAGRIPILES, U. *Prenatal care: patient education, health promotion, and safety of commonly used drugs*. UpToDate, 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/prenatal-care-patient-education-health-promotion-and-safety-of-commonly-used-drugs>. Acesso em: 25 abr. 2023.

BERMAS, L. B. *Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy and lactation*. UpToDate, 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/safety-of-rheumatic-disease-medication-use-during-pregnancy-and-lactation>. Acesso em: 16 abr. 2023.

PIGOZZO, A. E. *A dipirona e seu efeito agranulócito*. Monografia (Curso de Farmácia) – Faema, Ariquemes, RO, 2014.

ARAGÃO, F.; TOBIAS, F. A. *Pharmacological treatment of pain in pregnancy*. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20190068>. Acesso em: 16 abr. 2023.

SOLOMON, D. H. *NSAIDs: Therapeutic use and variability of response in adults*. UpToDate, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-therapeutic-use-and-variability-of-response-in-adults>. Acesso em: 16 abr. 2023.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 94, n. 4, p. 556-563, abr. 2010. FapUNIFESP. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000400019>. Acesso em: 25 abr. 2023.

SOLOMON, D. H. *NSAIDs: Pharmacology and mechanism of action*. UpToDate, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-pharmacology-and-mechanism-of-action>. Acesso em: 08 abr. 2023.

BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*, v. 180, Oct. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>. Acesso em: 16 abr. 2023.

SILVA, N.; RODRIGUES JUNIOR, O. M. Risk factors of self-medication in pregnant women: a study of non-steroidal Anti-inflammatory drugs. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 15, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22993>. Acesso em: 11 abr. 2023.

LIDDLE, S. D.; PENNICK, V. Interventions for preventing and treating low-back and pelvic pain during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2015. Disponível em: [doi:10.1002/14651858.CD001139.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001139.pub4). Acesso em: 11 abr. 2023.

Capítulo 13

Anti-inflamatórios esteroidais

Nathalia Strapazon Mulinari | Valéria Tessaro Grandi |

Rafaella Noronha Garzella | Grazieli Sassi |

Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- O que são anti-inflamatórios esteroidais;
- Farmacocinética dos glicocorticoides;
- Farmacodinâmica dos glicocorticoides;
- Principais usos dos anti-inflamatórios esteroidais na gestação.

Introdução

Os anti-inflamatórios esteroidais, corticosteroides ou corticoides, representam o grupo farmacológico que inclui os glicocorticoides e mineralocorticoides, possuem ações anti-inflamatórias e imunossupressoras importantes, sendo utilizados frequentemente para tratar pacientes com distúrbios inflamatórios, alérgicos e imunológicos (Zareba, 2022). Estão entre as drogas mais utilizadas na prática médica, inclusive durante a gestação, devido à grande prevalência dos sintomas tratados por tais medicamentos (Febrasgo, 2005).

Apesar de, na maioria das vezes, essas drogas serem consideradas seguras, seu potencial teratogênico modifica-se de acordo com dose, apresentação, período e tempo de uso. Por isso, é fundamental que a gestante seja adequadamente orientada em relação aos riscos (Febrasgo, 2005). A atitude do prescritor deve ser criteriosa, evitando, se possível, uso de medicamentos em grávidas e priorizando medidas não medicamentosas para controle de manifestações clínicas (Fuchs; Wannmacher, 2017).

Devido aos potenciais efeitos tóxicos para a mãe e o feto, é prudente revisar as evidências e fornecer recomendações de boas práticas para o uso de corticosteroides pré-natais (Spies, 2017). Neste capítulo, serão abordados os principais tipos e apresentações de anti-inflamatórios esteroidais utilizados por gestantes, bem como os modos de utilização e os possíveis efeitos teratogênicos para o feto.

Farmacocinética

Grande parte do cortisol sérico biologicamente disponível atua ligado a proteínas, principalmente à globulina ligadora de corticosteroides (CBG) e à albumina, enquanto outra parte está ligada aos eritrócitos. Os esteroides sintéticos, por terem pouca ou nenhuma afinidade pelo CBG (exceto a prednisolona), ligam-se fracamente à albumina ou circulam como esteroides livres, com meias-vidas mais longas que as do cortisol (Weiler; Johnson, 2022).

Ativação e inativação em células-alvo

A isoenzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1, que converte cortisona inativa em cortisol, é expressa em muitos tecidos-alvo de glicocorticoides. Já a isoenzima tipo 2, que converte o cortisol em cortisona, é encontrada principalmente nos tecidos-alvo dos mineralocorticoides (rins, cólon, glândulas salivares) e na placenta. Essa enzima

protege a célula da ativação do cortisol do receptor do corticosteroide tipo 1 (mineralocorticoide). Os glicocorticoides que são fluorados na posição 6-alfa ou 9-alfa (dexametasona, fludrocortisona, betametasona) ou metilados na posição 6-alfa (metilprednisolona), ou metil oxazolina na posição 16,17 (deflazacort), são protegidos da inativação da oxidação pela isoenzima tipo 2. A prednisona é mais eficazmente oxidada pela 11 beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 do que o cortisol, o que pode explicar por que a prednisona tem menos atividade de retenção de sal do que o cortisol (Weiler; Johnson, 2022).

Metabolismo dos glicocorticoides na gestação

Os glicocorticoides exógenos estão sujeitos às mesmas reações hepáticas de redução, oxidação, hidroxilação e conjugação que os esteroides endógenos, e alguns medicamentos aumentam o metabolismo destes de maneira semelhante. Com relação à sua atividade biológica, as diferentes preparações de glicocorticoides são amplamente bioequivalentes, ou seja, têm a mesma taxa de absorção, já a biodisponibilidade não é afetada, embora a pré-eclâmpsia e a hipertensão gestacional possam aumentar o metabolismo do cortisol, mas sem afetar o peso neonatal ao nascimento (Weiler; Johnson, 2022).

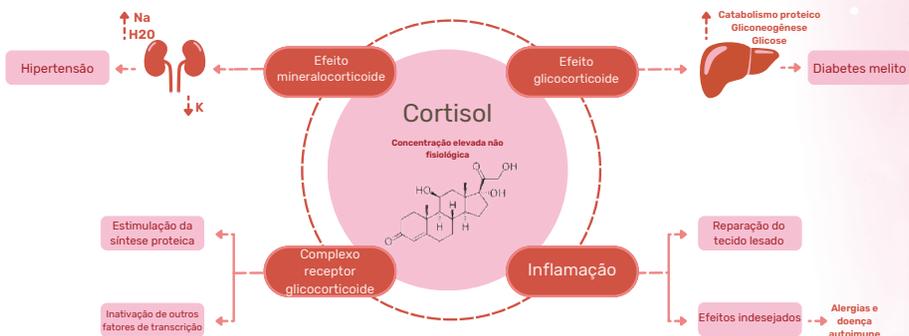
A farmacocinética dos glicocorticoides varia de acordo com certas doenças e condições fisiopatológicas. Na gravidez, pouca prednisolona ativa atravessa a placenta para o feto, uma vez que a placenta inativa a droga. No entanto, a depuração de dexametasona é aumentada aproximadamente duas vezes quando comparada a mulheres não grávidas, devido à indução enzimática. Por isso, quando um efeito sobre o feto é desejado, como acelerar a maturidade pulmonar fetal em situações em que o parto prematuro é antecipado, os glicocorticoides fluorados são utilizados de forma a atravessarem a placenta e têm efeitos farmacológicos nos órgãos fetais (Zareba, 2022).

Farmacodinâmica

O córtex suprarrenal produz o glicocorticoide cortisol (hidrocortisona) na zona fasciculada e o mineralocorticoide aldosterona na zona glomerulosa. Ambos são importantes nas respostas adaptativas às situações de estresse, como cirurgias ou doenças. A secreção de cortisol é estimulada pelo ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) hipofisário, estimula a gliconeogênese e inibe reações inflamatórias exageradas (Lüllmann *et al.*, 2017).

Em concentrações altas, o cortisol e outros corticosteroides suprimem todas as fases da reação inflamatória pela alteração na transcrição gênica e geram efeitos não genômicos via receptores ligados à membrana (Figura 1). O complexo glicocorticoide-receptor, como fator de transcrição, pode estimular a expressão de certos genes anti-inflamatórios, como, por exemplo, a proteína lipocortina, que inibe a fosfolipase A2, e interceptar outros fatores de transcrição responsáveis pela produção de proteínas pró-inflamatórias, pela síntese de interleucinas, fosfolipase A2 e cicloxigenase-2. No uso prolongado, podem causar altrações semelhantes aos sinais da Síndrome de Cushing e seu uso exagerado resulta em aumento da gliconeogênese e do catabolismo proteico, com atrofia da musculatura esquelética, osteoporose, retardo do crescimento em crianças e atrofia da pele (Lüllmann *et al.*, 2017).

Figura 1 – Efeitos do cortisol no corpo humano



Fonte: adaptado de Lüllmann *et al.* (2017).

Uso de corticoides na gestação

Tradicionalmente, há temor em relação ao uso de corticoides durante a gestação porque há estudos demonstrando sua associação à ocorrência de fenda palatina e outras malformações em diversos órgãos. Contudo, mesmo que a possibilidade da existência de um efeito teratogênico dos corticosteroides não seja completamente descartada, esse efeito é muito pequeno (Febrasgo, 2005).

Corticoides tópicos

Os corticosteroides tópicos têm um papel importante no tratamento de diversas doenças inflamatórias e autoimunes da pele, fornecendo efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos e imunossuppressores através de uma variedade de mecanismos (Eady; Farmer, 2022).

Com base nas evidências disponíveis, durante a gestação, é recomendado o uso de corticosteroides tópicos de baixa a média potência, já que não parecem aumentar o risco de resultados adversos para a mãe e o feto, incluindo parto prematuro, anomalias congênitas e baixo peso ao nascer. Como uma associação entre o uso materno prolongado desses medicamentos tópicos potentes e baixo peso ao nascer não pode ser excluída com certeza, é prudente que mulheres grávidas que necessitem de tratamento utilizem corticosteroides tópicos de baixa ou média potência em vez de preparações potentes ou superpotentes. Se estes forem necessários, devem ser usados por um curto período de tempo, a quantidade utilizada deve ser mínima, e o crescimento fetal deve ser monitorado (Eady; Farmer, 2022).

Corticoides inalados e *sprays* nasais

Os glicocorticoides intranasais são altamente eficazes para a rinite alérgica e úteis para aliviar a congestão nasal e o gotejamento pós-nasal. Os *sprays* são o tratamento de escolha para rinite alérgica moderada a grave durante a gravidez, sendo utilizada sempre a menor dose eficaz (Schroer; Mangold, 2022).

A segurança geral dos glicocorticoides intranasais na gestação foi confirmada por um estudo de 2016 com mais de 140.000 gestantes, das quais 2.502 foram expostas a esses medicamentos durante o primeiro trimestre. Os resultados mostraram que não houve aumento nas taxas gerais de malformações congênitas graves ou abortos espontâneos entre as pacientes expostas. A budesonida foi classificada como uma droga de categoria B no sistema anterior da Food and Drug Administration (FDA), enquanto a maioria dos outros agentes eram da categoria C. O referido estudo também forneceu dados tranquilizadores sobre o uso de fluticasona ou mometasona intranasal no primeiro trimestre, já que esses agentes foram mais comumente usados na população de estudo e não foram associados a resultados adversos (Schroer; Mangold, 2022).

Com relação aos fármacos inalados, os dados de segurança são tranquilizadores. Budesonida, beclometasona e fluticasona são os medicamentos de escolha no tratamento da asma, por exemplo, visto que maiores informações de segurança estão disponíveis para esses agentes. Um estudo separado de 13.280 gestações em pacientes com asma confirmou que doses baixas a moderadas de glicocorticoides inalados não foram associadas a um risco aumentado de malformações congênitas. No entanto, o uso de altas doses (>1.000 mcg/dia) durante o primeiro trimestre foi associado a um aumento de 63% no risco de todas as malformações congênitas (Schatz, 2022).

Corticoides orais/sistêmicos

Os glicocorticoides sistêmicos têm sido usados extensivamente durante a gravidez para tratar as mais variadas doenças e também são administrados a pacientes com risco de parto prematuro. Essas intervenções são fornecidas à mãe com o objetivo de superar problemas imediatos e desafios de saúde futuros do bebê, como imaturidade pulmonar, suscetibilidade a infecções e complicações neurológicas (Robertson, 2022).

Entretanto, uma série de riscos foi associada ao uso dos glicocorticoides sistêmicos: malformações congênitas (principalmente fenda palatina), pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, baixo peso ao nascer e insuficiência adrenal neonatal (Schatz, 2022). Por essa razão, utiliza-se sempre a menor dose efetiva do medicamento durante a gestação (Clancy; Artlett, 2022).

Para cada mulher grávida, os riscos potenciais de glicocorticoides orais gestacionais devem ser comparados com os riscos para a mãe ou o bebê de doença tratada inadequadamente. No caso da asma, por exemplo, como os riscos de asma grave não controlada incluem mortalidade materna ou fetal, esses riscos são considerados maiores do que o risco potencial dos sistêmicos. Assim, os glicocorticoides orais devem ser usados durante a gravidez quando forem indicados para o manejo da doença grave (Schatz, 2022).

Em relação ao uso durante o pré-natal como forma de reduzir a síndrome do desconforto respiratório em bebês nascidos prematuros, embora os efeitos maturacionais pulmonares de um único curso de corticosteroides sejam aparentes, existem preocupações emergentes de possíveis complicações, por exemplo, quando vários cursos são aplicados, quando os corticosteroides pré-natais são administrados a termo em vez de pré-termo, ou quando administrados

em cenários não comprovados, a exemplo de cesariana eletiva a termo (Spies, 2017).

Como forma de melhorar os resultados e minimizar os danos em nascidos prematuros, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) emitiu uma série de recomendações de boas práticas sobre o uso desses medicamentos no período pré-natal, que estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 – Cenários clínicos e administração de glicocorticoides

Cenários clínicos e administração de glicocorticoides	
Gravidez única em que o parto prematuro é previsto antes de 34+0 semanas de gestação.	Entre 24+0 e 34+0 semanas de gestação, corticosteroides pré-natais devem ser oferecidos.
Gravidez múltipla em que o parto prematuro é previsto antes de 34+0 semanas de gestação.	Entre 24+0 e 34+0 semanas de gestação, corticosteroides pré-natais devem ser oferecidos.
Gravidez em que o parto prematuro é previsto entre 34+0 e 36+6 semanas de gestação.	Corticosteroides pré-natais não devem ser oferecidos. Deve-se considerar parto avaliando riscos e benefícios individuais.

Fonte: adaptado de Norman *et al.* (2021).

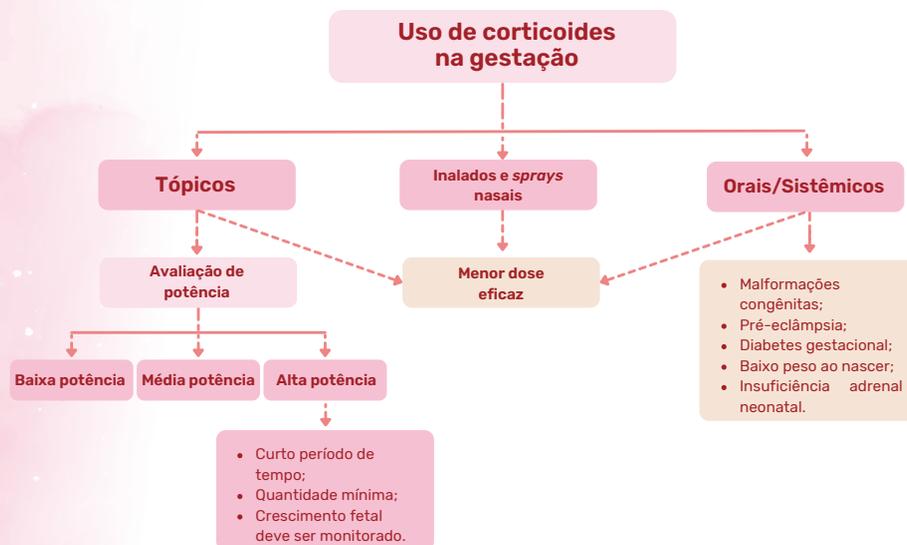
IMPORTANTE

- **Corticosteroides pré-natais devem:** ser administrados idealmente: 18–72h antes do nascimento prematuro.
- **Corticosteroides pré-natais não devem:** ser administrados rotineiramente antes da cesariana a termo.

Fonte: adaptado de Norman *et al.* (2021).

A corticoterapia antenatal é uma das principais estratégias disponíveis para diminuir a morbimortalidade neonatal. Contudo, a exposição desnecessária de fetos a esse tratamento deve ser evitada, principalmente com um desconhecimento ainda grande de potenciais efeitos colaterais em longo prazo. Idealmente, a corticoterapia deverá ser aplicada apenas a fetos que venham a se beneficiar de tal tratamento, devendo ser minimizada a exposição desnecessária a esses fármacos (Pinto *et al.*, 2015).

Mapa mental



Questionário



QUESTÃO 1: O uso continuado de corticoides, durante a gestação, pode acarretar:

- a) Cardiopatia congênita
- b) Fissura palatina
- c) Polidactilia
- d) Agenesia de vias excretoras urinárias



QUESTÃO 2: Em relação ao uso de corticosteroides durante a gestação, é **correto** afirmar:

- a) É recomendado o uso de corticosteroides tópicos de alta potência, já que não parecem aumentar o risco de resultados adversos para a mãe e o feto.
- b) A segurança geral dos glicocorticoides intranasais é baixa, visto que estudos mostram que houve aumento nas taxas gerais de malformações congênitas graves entre os pacientes expostos a esses medicamentos.
- c) Com relação aos glicocorticoides inalados, budesonida, beclometasona e fluticasona são os medicamentos de escolha no tratamento de asma em gestantes.
- d) Idealmente, a corticoterapia deverá ser aplicada a todos os fetos, independentemente da idade gestacional e do risco de parto prematuro.

 **QUESTÃO 3:** Em relação à farmacocinética e à farmacodinâmica dos anti-inflamatórios esteroidais, é **correto** afirmar:

- a) Grande parte do cortisol sérico biologicamente disponível atua ligado a proteínas, principalmente à globulina ligadora de corticosteroides (CBG) e à albumina.
- b) Os esteroides sintéticos ligam-se fortemente à albumina e raramente circulam como esteroides livres.
- c) A prednisona é menos eficazmente oxidada pela 11 beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 do que o cortisol, o que pode explicar por que a prednisona tem mais atividade de retenção de sal do que o cortisol.
- d) Os glicocorticoides fluorados são pouco utilizados em casos de maturação pulmonar fetal, pois não atravessam a placenta e têm poucos efeitos farmacológicos nos órgãos fetais.

 **QUESTÃO 4:** Com relação às recomendações da FIGO de boas práticas acerca do uso de corticosteroides no período pré-natal, é **incorreto** afirmar:

- a) Nos casos de gravidez única em que o parto prematuro é previsto antes de 34+0 semanas de gestação, entre 24+0 e 34+0 semanas de gestação, os corticosteroides pré-natais devem ser oferecidos.
- b) Nos casos de gravidez múltipla em que o parto prematuro é previsto antes de 34+0 semanas de gestação, entre 24+0 e 34+0 semanas de gestação, os corticosteroides pré-natais devem ser oferecidos.
- c) Os corticosteroides pré-natais devem ser administrados rotineiramente antes da cesariana a termo.
- d) Corticosteroides pré-natais devem ser administrados idealmente 18-72 horas antes do nascimento prematuro.

Referências

ZAREBA, P. *Determinants of glucocorticoid dosing*. UpToDate, Bioequivalence and bioavailability, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/determinants-of-glucocorticoid-dosing/print?sectionName=BIOEQUIVALENCE%20AND%20BIOAVAILABILITY&search=corticoides&topicRef=124&anchor=H2&source=see_link. Acesso em: 27 abr. 2023.

WEILER, J. M.; JOHNSON, K. *Pharmacologic use of glucocorticoids*. UpToDate, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-use-of-glucocorticoids?search=glucocorticoids%20farmacodinamica&topicRef=7976&source=see_link. Acesso em: 27 abr. 2023.

LÜLLMANN, H. *et al. Farmacologia*. 7. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2017.

EADY, R. A.; FARMER, K. C. *Topical corticosteroids: use and adverse effects*. UpToDate, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/topical-corticosteroids-use-and-adverse-effects?search=corticoides%20na%20gesta%C3%A7%C3%A3o&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3. Acesso em: 27 abr. 2023.

SCHROER, J. A.; MANGOLD, A. R. *Recognition and management of allergic disease during pregnancy*. UpToDate, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/recognition-and-management-of-allergic-disease-during-pregnancy?-search=uso%20de%20corticoides%20na%20gesta%C3%A7%C3%A3o&source=-search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H15. Acesso em: 27 abr. 2023.

SCHATZ, M. *Management of asthma during pregnancy*. UpToDate, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-asthma-during-pregnancy?search=uso%20de%20corticoides%20na%20gesta%C3%A7%C3%A3o&topicRef=5552&source=see_link. Acesso em: 27 abr. 2023.

MELBY, J. C.; SCHWARTZ, R. A. *Major side effects of systemic glucocorticoids*. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids?search=corticoides%20na%20gesta%C3%A7%C3%A3o&topicRef=7998&source=see_link. Acesso em: 27 abr. 2023.

CLANCY, C. J.; ARTLETT, C. M. *Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy and lactation: Glucocorticoids*. UpToDate, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/safety-of-rheumatic-disease-medication-use-during-pregnancy-and-lactation?sectionName=Glucocorticoids&search=uso%20de%20corticoides%20na%20gesta%C3%A7%C3%A3o&topicRef=7988&anchor=H8&source=see_link#H8. Acesso em: 27 abr. 2023.

ROBERTSON, P. A. *Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery*. UpToDate, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-de>

livery?search=uso%20de%20corticoides%20na%20gesta%C3%A7%C3%A3o&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1485743344. Acesso em: 27 abr. 2023.

NORMAN, J. *et al.* FIGO good practice recommendations on the use of prenatal corticosteroids to improve outcomes and minimize harm in babies born preterm. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, v. 155, p. 26-30, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13836>. Acesso em: 27 abr. 2023.

SPIES, E. *Biology of the Mammary Gland*. National Center for Biotechnology Information, 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321160/pdf/Bookshelf_NBK321160.pdf. Acesso em: 27 abr. 2023.

PINTO, P. F. V. F. *et al.* Avaliação da ministração de corticosteroides em situações de suspeita de parto pré-termo iminente: um estudo de coorte retrospectivo em um centro terciário. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 37, n. 10, p. 467-472, out. 2015.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). *Manual de teratogênese*. Rio de Janeiro: Febrasgo, 2005. Disponível em: https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Outros_Manuais/manual_teratogenese.pdf. Acesso em: 27 abr. 2023.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia clínica e terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

Capítulo 14

Anti-histamínicos

Gabriela Tagliapietra Hartmann | Nathalia Strapazon Mulinari |
Valéria Tessaro Grandi | Grazieli Sassi |
Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- Farmacocinética dos anti-histamínicos;
- Farmacodinâmica dos anti-histamínicos H1, H2, H3 e H4;
- Quais são os principais anti-histamínicos de cada classe utilizados na gestação;
- Os riscos teratogênicos dos principais anti-histamínicos;
- Orientações e recomendações do uso de anti-histamínicos em gestantes.

Introdução

No decorrer do ciclo gravídico, estima-se que 20% a 30% das gestantes sofram com sintomas de doenças alérgicas, os quais incluem congestão nasal, coriza e prurido, assim como sintomas oculares, relacionados a hiperemia conjuntival, lacrimejo excessivo e edema. Além disso, durante a gestação, 10% a 30% das mulheres com sintomas alérgicos prévios à gravidez têm uma piora significativa de seu quadro (So *et al.*, 2010). Analisando tal epidemiologia, fica clara a essencialidade de

entender quais medicamentos podem ser utilizados (e como) para atenuar esse quadro, visto que tais sintomas podem ter efeitos profundos na qualidade de vida das gestantes.

Neste capítulo, será abordado o uso dos anti-histamínicos em gestantes, discutindo a farmacocinética e a farmacodinâmica dessa classe, bem como o tratamento de doenças alérgicas com o uso desses fármacos, já que sua segurança durante a gestação é um assunto de grande importância para os profissionais de saúde, as gestantes e os seus bebês.

Farmacocinética dos anti-histamínicos

As administrações intravenosa e intramuscular dos anti-histamínicos são capazes de produzir efeitos mais rapidamente que a administração oral, porém, a primeira pode causar hipotensão (Fuchs; Wannmacher, 2017). Pela via oral, os anti-histamínicos H1 (subclasse que iremos abordar posteriormente) são absorvidos pelo trato gastrointestinal e alcançam suas concentrações plasmáticas máximas entre 2 a 3 horas, podendo ter variações de efeito dependendo do anti-histamínico H1 específico. Por serem metabolizados pelo fígado, deve-se considerar um ajuste de dose do medicamento em pacientes com complicações hepáticas graves (Golan, 2014). Esses medicamentos possuem como via de excreção a fecal ou a renal (Fuchs; Wannmacher, 2017). É importante destacar que a farmacocinética desses medicamentos pode ser alterada por alguns fatores, como idade, sexo e estado do paciente, ou seja, lactação e gravidez.

Confira, a seguir, um breve destaque sobre as interações medicamentosas entre anti-histamínicos e outros fármacos.

IMPORTANTE

Cuidado com a interação medicamentosa:

- Como inibidores das enzimas hepáticas do citocromo P450, os anti-histamínicos H1 **podem afetar o metabolismo de outros fármacos que usam o mesmo sistema**, como: propranolol, risperidona, fluoxetina, fenitoína e varfarina.
- A coadministração de agentes que competem pelas mesmas enzimas pode reduzir o metabolismo de um anti-histamínico H1 e aumentar sua concentração.

Fonte: adaptado de Golan (2014).

Farmacodinâmica dos anti-histamínicos

Os anti-histamínicos pertencem a uma classe de medicamentos que competem reversivelmente com a histamina por seus receptores H1, H2, H3 e H4, sendo utilizados no tratamento de doenças alérgicas. Contudo, sabe-se que esses fármacos têm alta seletividade pelos receptores H1, com pequeno efeito em receptores H2 e H3 (Faccini; Abeche; Vianna, 2011).

Primeiramente, conhecia-se apenas o mecanismo de realização de antagonismo de receptores H1 dos anti-histamínicos H1. Recentemente, os avanços no estudo da farmacologia dessas substâncias indicaram que, além de serem *antagonistas dos receptores H1*, são também *agonistas inversos* (Golan, 2014). O conceito de agonismo inverso será abordado em seguida.

Deve-se destacar que o uso de anti-histamínicos tem uma ação preventiva muito maior que curativa, já que grandes quantidades de histamina já são liberadas previamente ao início do tratamento, desencadeando reações não mais mediadas pela histamina em si (Fuchs; Wannmacher, 2017).

Antagonistas H1

Por semelhança estrutural, os anti-histamínicos interagem com os receptores H1, que coexistem em dois estados de formação, **ativos e inativos**, que ficam em equilíbrio na ausência de histamina ou anti-histamínicos H1. A histamina, quando presente, atua como agonista para a formação do receptor H1 e desvia o equilíbrio para o estado ativo do receptor. De outro modo, os anti-histamínicos, por serem agonistas inversos, ou seja, aqueles que desviam o estado de equilíbrio para o lado contrário da formação do receptor H1, ligam-se ao estado inativo do receptor H1, o que acaba desviando o equilíbrio para o estado inativo da histamina (Golan, 2014).

Os antagonistas H1, porém, possuem alguns possíveis efeitos adversos. Confira, a seguir, os mais comuns:

Alguns sintomas adversos dos antagonistas H1:

- tontura;
- zumbido;
- lassidão;
- perda de coordenação motora;
- fadiga;
- visão embaçada;
- diplopia;
- euforia;
- nervosismo;
- insônia;
- tremores.

Fonte: adaptado de Brunton e Hilal-Dandan (2018).

Os antagonistas H1 são usados em **reações alérgicas agudas**, tendo como mecanismo de ação a supressão dos sintomas causados pela liberação de histamina depois da reação antígeno-anticorpo. Esses medicamentos podem ser divididos em:

- a) antagonistas H1 de primeira geração;
- b) antagonistas H1 de segunda geração.

Difenidramina, hidroxizina, clorfeniramina e prometazina são os anti-histamínicos H1 de primeira geração utilizados com mais frequência em gestantes. Eles são neutros em pH fisiológico e atravessam prontamente a barreira hematoencefálica, onde bloqueiam as ações dos neurônios histaminérgicos no sistema nervoso central (SNC). Quando comparados com os anti-histamínicos H1 de segunda geração, são menos seletivos aos receptores H1, justamente por serem capazes de se conectar a receptores serotoninérgicos, colinérgicos e alfa-adrenérgicos com facilidade (Golan, 2014).

Já os antagonistas H1 de segunda geração têm como protagonistas em grávidas: **loratadina, cetirizina e fexofenadina**. Eles são ionizados em pH fisiológico e não atravessam com precisão a barreira hematoencefálica. As principais diferenças entre anti-histamínicos H1 de primeira e de segunda geração são os efeitos adversos, já que os de primeira geração causam sintomas de depressão do SNC (sonolência) e boca seca (efeito anticolinérgico), diferentemente dos de segunda geração, que são ausentes de tais efeitos (Golan, 2014).

Finalizando esta breve abordagem sobre o efeito de antagonistas H1 sob os receptores histamínicos, iremos direcionar a atenção para outra subclasse de anti-histamínicos em gestantes, os antagonistas H2.

Antagonistas H2

Os anti-histamínicos H2 constituem uma subclasse medicamentosa utilizada para tratar quadros do sistema gastrointestinal como úlceras pépticas e refluxo gastroesofágico (Liu *et al.*, 2020), já que tais receptores estão presentes em inúmeras células do corpo, inclusive nas células parietais do estômago. Esses fármacos são antagonistas competitivos reversíveis da ligação de histamina aos receptores H2 das células parietais gástricas, reduzindo, assim, a secreção de ácido gástrico

(Golan, 2014). Os dois principais anti-histamínicos H2 são **ranitidina** e **cimetidina**. Embora também existam receptores H2 no SNC e no músculo cardíaco, as doses terapêuticas utilizadas não são altas o suficiente para causar efeitos adversos relevantes aos usuários (Golan, 2014).

Antagonistas H3 e H4

Os anti-histamínicos H3 e H4 fazem parte de uma ativa área de investigação, necessitando de maiores estudos para um uso clínico adequado. Contudo, sabe-se que os receptores H4 possuem um papel interessante sobre os processos inflamatórios, visto que são seletivamente expressos em células de origem hematopoética, particularmente mastócitos, basófilos e eosinófilos (Golan, 2014).

Agora que já revisamos todas as subclasses de anti-histamínicos, o Quadro 1 apresenta uma breve síntese sobre os principais medicamentos de cada uma das categorias.

Quadro 1 – Revisão dos principais fármacos de cada subclasse de anti-histamínicos

Antagonistas H1 - 1ª geração	Antagonistas H1 - 2ª geração	Antagonistas H2	Antagonistas H3	Antagonistas H4
Difenidramina, hidroxizina, clorfeniramina e prometazina	Loratadina, cetirizina e fexofenadina	Ranitidina e cimetidina	Ainda em fase de desenvolvimento, não são amplamente utilizados na prática clínica	Ainda em fase de desenvolvimento, não são amplamente utilizados na prática clínica

Fonte: adaptado de Golan (2014).

O uso de anti-histamínicos na gestação

Como um todo, a classe dos anti-histamínicos não mostra aumento de riscos teratogênicos em humanos pelo seu uso na gestação (Swain *et al.*, 2022). Mesmo assim, os medicamentos antagonistas H1 devem ser preferidos como primeira escolha para gestantes, pois existem mais estudos sobre esses compostos (Faccini; Abeche; Vianna, 2011).

IMPORTANTE

É essencial destacar que o uso de qualquer medicamento durante a gestação deve ser avaliado de forma cuidadosa pelo médico, analisando os riscos e os benefícios para a mãe e o feto, assim como a dosagem e a duração do tratamento devem ser ajustadas de acordo com cada caso.

Considerando a grande abrangência de medicamentos que englobam os anti-histamínicos H1, os mais utilizados pelas gestantes são:

- **antagonistas H1 de 1ª geração** = difenidramina, hidroxizina, clorfeniramina e prometazina;
- **antagonistas H1 de 2ª geração** = loratadina, cetirizina e fexofenadina;
- **antagonistas H2** = cimetidina;
- **antagonistas H3 e H4** = ainda estão em fase de desenvolvimento, não são amplamente utilizados na prática clínica.

Antagonistas H1 de 1ª geração

↳ Difenidramina

A difenidramina é um fármaco anti-histamínico de primeira geração amplamente utilizado para tratar sintomas alérgicos, insônia, náusea, vômito e distúrbios do movimento (Peng; Luo; He, 2021). **Não foram encontradas evidências que associam o uso de difenidramina a alterações teratogênicas.** Inclusive, ela é considerada uma boa escolha para gestantes pelo seu papel antiemético, tratando eventuais náuseas e vômitos sofridos pela gestante (Faccini; Abeche; Vianna, 2011).

↘ Hidroxizina

A hidroxizina é um anti-histamínico de primeira geração do grupo das piperazinas (Cordioli; Grevet, 2018). É um fármaco utilizado principalmente como sedativo, ansiolítico e antipruriginoso. **É contraindicado durante o terceiro trimestre da gestação.** Ainda existem poucos estudos sobre seu uso durante o período gestacional como um todo. **Sua indicação é, portanto, evitada,** pelo fato de não existirem dados clínicos que possam comprovar sua segurança. Entretanto, mesmo desaconselhado, ainda é utilizado em situações pré-trabalho de parto (momento em que as gestantes podem vir a ficar mais tensas e ansiosas) em virtude de suas ações sedativas e ansiolíticas (Faccini; Abeche; Vianna, 2011).

↘ Clorfeniramina

A clorfeniramina é uma alquilamina principalmente usada como descongestionante nasal. O “Projeto Colaborativo Perinatal” identificou 1.070 mulheres que usaram esse fármaco durante o primeiro trimestre de gestação e não foram observados maiores riscos teratogênicos pelo seu uso (Faccini; Abeche; Vianna, 2011). Outro estudo publicado no ano de 2020 indicou que a clorfeniramina **foi considerada segura durante a gravidez,** com nenhum aumento do risco de malformações congênitas (Sharma; Varghese; Mohan, 2020). No entanto, assim como qualquer outro medicamento administrado durante o período gestacional, a clorfeniramina deve ser usada com cautela, analisando os benefícios e os riscos de cada situação.

↘ Prometazina

A prometazina é um anti-histamínico que age principalmente no sistema respiratório, no SNC e na pele. Apresenta atividades anti-hista-

mínica, sedativa ou antiemética, além de efeitos anticolinérgicos. Pode, inclusive, ser utilizada durante o trabalho de parto, visto que aumenta a contratilidade uterina. Esse medicamento não atua bloqueando a liberação da histamina diretamente, mas, sim, por antagonismo competitivo (Cordioli; Grevet, 2018).

Embora a prometazina seja um fármaco amplamente utilizado, sua segurança durante a gravidez ainda é motivo de debate. Um estudo de 2021, publicado no *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, avaliou que os riscos perinatais e neonatais do uso de prometazina durante o período gestacional não são relevantes (Adiga *et al.*, 2021). Todavia, foi destacada a necessidade de mais estudos para garantir a segurança desse fármaco. Enquanto isso, outra pesquisa de 2020 contraindica a administração de prometazina no primeiro trimestre (Marchesinia *et al.*, 2020).

Como dito anteriormente, embora possa ser utilizada durante o trabalho de parto para o aumento de contratilidade, a prometazina mostrou-se prejudicial para a agregação plaquetária nesse momento (Cordioli; Grevet, 2018). Portanto, **a prometazina só deve ser prescrita após meticulosa análise do risco-benefício.**

Antagonistas H1 de 2ª geração

↳ Loratadina

A loratadina é um anti-histamínico de segunda geração, utilizado principalmente no tratamento de quadros de rinite e alergias. Um estudo de coorte retrospectivo, realizado pela *Drug and Therapeutics Bulletin* no ano de 2021, indicou que a loratadina não apresenta riscos para malformação congênita (Walker; Day; Bond, 2021). Ademais, uma revisão sistemática publicada em 2020 na revista *Allergy and Asthma Proceedings* indicou que tal anti-histamínico seria considerado seguro para uso gestacional (Cav Keytar; Guzel, 2020).

Assim, pode-se concluir que a loratadina, pelos estudos recentes, **não possuiria contraindicações por riscos teratogênicos**, embora seja essencial que as mulheres grávidas sempre discutam com seus médicos a segurança e a necessidade do uso de qualquer medicamento durante a gravidez.

↘ Cetirizina

A cetirizina é um anti-histamínico H1 de segunda geração que ainda não possui grandes estudos sobre seu uso em mulheres grávidas. Porém, acredita-se que seu uso **não possua um aumento significativo no risco de malformações congênitas ou outros resultados adversos**, para a gravidez e o bebê (Diav-Citrin *et al.*, 2020). Ainda assim, o uso desse medicamento deve ser analisado pela gestante juntamente com um médico, considerando seu benefício diante da escassez de estudos sobre ele.

↘ Fexofenadina

A fexofenadina é um anti-histamínico usado comumente como antigripal. Embora não existam muitos estudos sobre seu uso em gestantes, **é considerado seguro para uso**. Um estudo realizado em 2020 indicou que ele não mostrou qualquer aumento do risco de malformações congênitas, baixo peso ao nascimento, prematuridade ou outras complicações neonatais (Kozer *et al.*, 2020).

Antagonistas H2

↘ Cimetidina

A cimetidina é um anti-histamínico H2 que possui ação de bloqueio seletivo na ação de suco gástrico induzido por histamina, sendo utilizado especialmente no tratamento de úlceras duodenais (Fac-

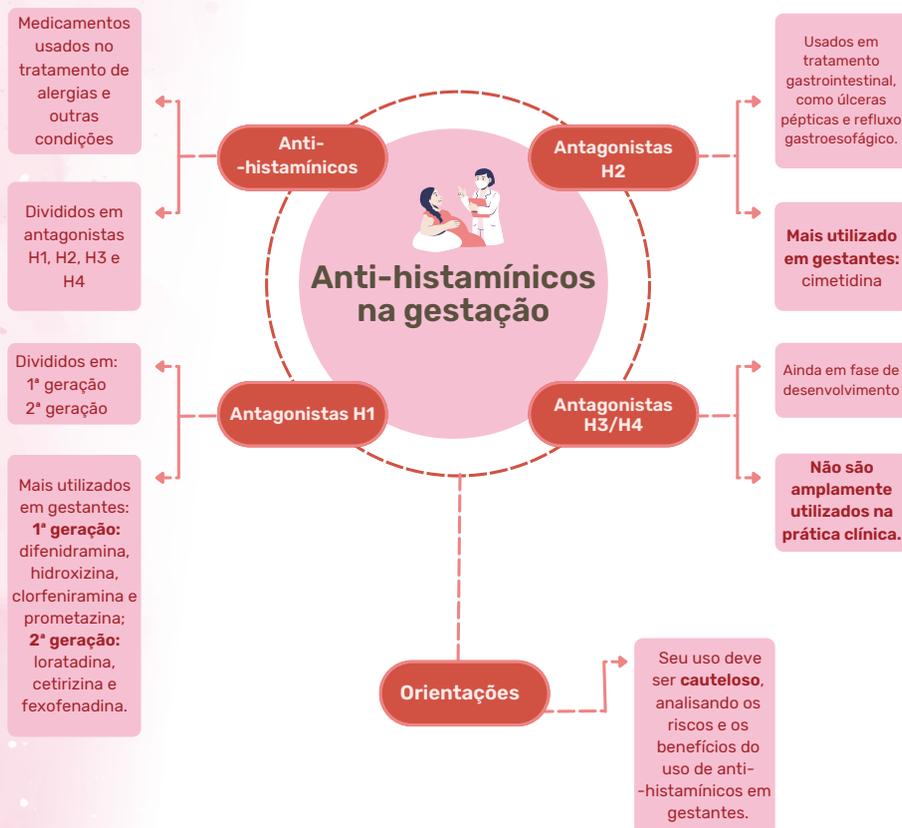
cini; Abeche; Vianna, 2011). Existem poucos estudos relatando o uso da cimetidina durante a gravidez, fazendo com que **não haja dados suficientes para avaliar sua segurança nesse período**. Devido a essa situação atual, seu uso deve ser sempre cauteloso e baseado na relação risco-benefício para cada paciente.

Conclusão

Pode-se concluir que os medicamentos anti-histamínicos, independentemente de sua subclasse, são essenciais para o manejo de inúmeros distúrbios que possam ocorrer ao longo do período gestacional. Além disso, seu uso é um tema que vem gerando muitas dúvidas tanto para as gestantes quanto para os profissionais de saúde, já que, apesar de serem fármacos não raramente usados para tratamento de alergias e outras condições, o seu uso deve ser feito com o máximo de cuidado, pois existe o risco de efeitos adversos tanto para a mãe quanto para o feto.

Em suma, o uso de medicamentos anti-histamínicos **deve ser realizado com cautela, analisando cuidadosamente os riscos e os benefícios envolvidos**. Ademais, a cooperação da gestante é essencial nesse processo, seguindo as orientações e as supervisões médicas adequadas e informando ao seu médico sobre quaisquer fármacos que esteja utilizando. Com tais orientações, o uso de anti-histamínicos pode, por fim, ser uma opção segura para o tratamento de alergias e demais condições durante a gestação.

Mapa mental



Questionário

QUESTÃO 1: Qual a principal recomendação para gestantes que necessitam de anti-histamínicos durante a gravidez?

- Não utilizar nenhum tipo de anti-histamínico.
- Utilizar apenas anti-histamínicos de segunda geração.
- Utilizar apenas anti-histamínicos de primeira geração.
- Utilizar anti-histamínicos sob orientação e supervisão médica.
- Utilizar anti-histamínicos apenas no primeiro trimestre da gestação.

 **QUESTÃO 2:** Qual anti-histamínico deve ser evitado durante o terceiro trimestre da gestação?

- a) Loratadina
- b) Desloratadina
- c) Cetirizina
- d) Fexofenadina
- e) Hidroxizina

 **QUESTÃO 3:** Os anti-histamínicos podem ser usados em combinação com outros medicamentos durante a gestação?

- a) Sim, sem problemas.
- b) Sim, desde que sob orientação médica.
- c) Não, nunca.
- d) Não se sabe ao certo.
- e) Nenhuma das respostas anteriores.

 **QUESTÃO 4:** Qual anti-histamínico pode ser usado por gestantes com rinite alérgica?

- a) Desloratadina
- b) Fexofenadina
- c) Loratadina
- d) Cetirizina
- e) Todas as alternativas acima.

Referências

SCHATZ, M. *Safety of antihistamines during pregnancy and lactation*. UpToDate, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/safety-of-antihistamines-during-pregnancy-and-lactation>. Acesso em: 18 abr. 2023.

SO, M. *et al.* Segurança dos anti-histamínicos durante a gravidez e lactação. *Canadian Family Physician*, v. 56, n. 5, p. 427-429, 2010.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia clínica e terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. 1 recurso on-line (725 p.). ISBN 9788527731324. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731324/>. Acesso em: 07 abr. 2023.

GOLAN, D. E. *Princípios de farmacologia - a base fisiopatológica da farmacologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2014. 1 recurso on-line (931 p.). ISBN 978-85-277-2600-9. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2600-9/>. Acesso em: 07 abr. 2023.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. Porto Alegre: Grupo A, 2018. 1 recurso on-line (1542 p.). ISBN 9788580556155. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/>. Acesso em: 07 abr. 2023.

FACCINI, L. S.; ABEICHE, A. M.; VIANNA, F. S. L. Teratogênese em humanos. In: FACCINI, L. S. *et al. Manual de teratogênese em humanos: manual de orientação*. Rio de Janeiro: Febrasgo, 2011. p. 17-22.

SWAIN, S. K. *et al.* Tratamento médico da rinite em mulheres grávidas. *Matrix Science Pharma*, v. 6, n. 3, p. 58, 2022.

LIU, S. *et al.* Safety of histamine-2 receptor antagonists during pregnancy: a systematic review. *Pharmacotherapy*, v. 40, n. 7, p. 670-678, 2020. DOI:10.1002/phar.2447.

PENG, J.; LUO, Y.; HE, X. Diphenhydramine: a review of pharmacology and clinical applications. *Journal of Critical Care*, v. 63, p. 176-182, 2021. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.11.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120305024>. Acesso em: 28 abr. 2023.

CORDIOLI, A. V.; GREVET, E. H. *Psicoterapias: abordagens atuais*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

SHARMA, A.; VARGHESE, L.; MOHAN, M. Evaluation of Safety and Efficacy of Chlorpheniramine Maleate in Pregnancy: A Prospective Study. *Indian Journal of Clinical Practice*, Mumbai, v. 31, n. 10, p. e13529, 2020.

ADIGA, D.; RAMACHANDRA, N. B.; PAI, P. J.; D'SOUZA, V.; KAMATH, A. Effect of promethazine usage in pregnancy on perinatal and neonatal outcomes. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 34, n. 11, p. 1803-1808, 2021. DOI: 10.1080/14767058.2019.1674958.

WALKER, R.; DAY, S.; BOND, S. Antihistamines para alergias durante a gravidez. *Boletim de Terapêutica Médica*, v. 59, n. 1, p. 2-5, 2021. DOI: 10.1136/dtb.2020.000068.

CAV KEYTAR, O.; GUZEL, S. Segurança dos anti-histamínicos durante a gravidez e lactação. *Allergy and Asthma Proceedings*, v. 41, n. 6, p. 431-438, 2020. DOI: 10.2500/ap.2020.41.200052.

DIAV-CITRIN, O.; FINKEL-PEKARSKY, V.; SHECHTMAN, S.; ARNON, J. Resultados da gravidez após exposição in utero à cetirizina: um estudo multicêntrico, prospectivo e controlado. *Birth Defects Research*, v. 112, n. 7, p. 527-537, 2020. DOI: 10.1002/bdr2.1749.

KOZER, E.; NIKFAR, S.; COSTEI, A.; BOSKOVIC, R. Segurança do uso de fexofenadina durante a gravidez: um estudo de coorte retrospectivo. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, v. 16, n. 1, p. 61, 2020. DOI: 10.1186/s13223-020-00462-1.

ASSOCIAÇÃO DE GRAVIDEZ AMERICANA. *Azia durante a gravidez*. Disponível em: <https://americanpregnancy.org/pregnancy-health/heartburn-during-pregnancy/>. Acesso em: 28 abr. 2023.

MARCHESINIA, A. *et al.* Uso de medicamentos na gestação: importância da orientação farmacêutica. In: CONGRESSO DE PESQUISA E EXTENSÃO DA FSG, 8. *Anais [...]*. Caxias do Sul, 2020. Disponível em: <https://ojs.fsg.edu.br/index.php/pesquisaextensao/article/view/4795/3796>. Acesso em: 3 abr. 2023.

Capítulo 15

Antieméticos, antidiarreicos e laxativos

Gabriela Hoffmann | Gabriela Tagliapietra Hartmann |
Nathalia Strapazon Mulinari | Grazieli Sassi |
Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- Classes, farmacocinética e farmacodinâmica dos antieméticos;
- Classes, farmacocinética e farmacodinâmica dos antidiarreicos;
- Classes, farmacocinética e farmacodinâmica dos laxativos.

Introdução

Grande parte das mulheres, ao adentrarem o ciclo gravídico, eventualmente precisa utilizar medicamentos para controlar sinais e sintomas decorrentes da adaptação fisiológica do corpo materno durante o período gestacional (Marchesinia *et al.*, 2020). Neste capítulo, será abordada a prevalência do uso dos fármacos antieméticos, antidiarreicos e laxativos pelas gestantes, além de conhecer o perfil dos medicamentos mais utilizados e analisar suas consequências para a gestação.

Antieméticos

↳ Introdução

Visto que 80% das mulheres apresentam algum grau de náusea, com ou sem vômito, em algum momento da gestação, entende-se a relevância de compreender mais sobre o assunto. Em geral, os episódios iniciam-se entre a 6ª e a 8ª semanas, com intensificação na 9ª semana e atenuação até a 18ª semana de gestação, sendo que 10% delas persistem com enjoos até o final da gravidez. Usualmente, os sintomas referidos são mais proeminentes pela manhã, ao despertar, ou até mesmo após o jejum prolongado, sendo exacerbados com a exposição de estímulos de posicionamento e sensoriais, como olfato e paladar (De Araújo; Campos, 2020).

O fator causador de náuseas e vômitos ainda não é esclarecido. Entretanto, sugere-se que tenha convergência com o aumento dos níveis de estrogênio e gonadotrofina coriônica humana durante esse período, juntamente com queda da acidez do estômago, motilidade e tônus do trato gastrointestinal (Guedes; Brito; Silva, 2020).

Classes, farmacocinética e farmacodinâmica

De maneira geral, os antieméticos agem diminuindo a motilidade gástrica e facilitando o esvaziamento estomacal (Marchesinia *et al.*, 2020). A classe dos anticolinérgicos, representados pela escopolamina, atua na diminuição da captação de estímulos da zona do gatilho e diminui o estímulo e a condução nas vias vestibulares, além de fazer a inibição da motilidade gastrointestinal.

A classe dos anti-histamínicos H1, representados principalmente por dimenidrinato e prometazina, atua a partir da alteração das vias neurais originadas no labirinto. Essa classe é dividida em fármacos de primeira e de segunda geração, sendo diferenciados pelos efeitos se-

dativos. Os de primeira geração têm maior propensão a bloquear os receptores autônomos. Já os de segunda geração são menos sedativos devido à distribuição reduzida no sistema nervoso central (SNC). Esses fármacos são absorvidos com rapidez após a administração oral, com concentrações sanguíneas máximas em 1 a 2 horas. Eles são amplamente distribuídos no organismo, e os antagonistas H1 de primeira geração prontamente entram no SNC. Alguns sofrem extenso metabolismo, sobretudo por sistemas microssomais no fígado, sendo que vários dos fármacos de segunda geração são metabolizados pelo sistema CYP3A4. A maioria dos fármacos tem duração de ação efetiva de 4 a 6 horas após uma dose única.

Já a classe dos antidopaminérgicos atua por variados mecanismos de ação, como bloqueio dopaminérgico e da zona do gatilho, aceleração do esvaziamento gástrico e contração do esfíncter esofágico inferior. São exemplos dessa classe: fenotiazinas (clorpromazina), butirofenonas (droperidol, haloperidol), metoclopramida, bromoprida e domperidona.

A classe farmacológica dos antisserotoninérgicos, representada principalmente pela ondansetrona, tem mecanismo de ação por bloqueio direto da zona do gatilho, interferência na transmissão de estímulos por vias aferentes que partem do estômago e do intestino delgado, além de ação anticolinérgica. Os três fármacos de primeira geração (ondansetrona, granisetrona e dolasetrona) têm meia-vida plasmática de 4 a 9 horas e eficácia comparável quando administrados em doses equipotentes. A palonosetrona é o fármaco de segunda geração que apresenta maior afinidade pelo receptor 5-HT₃ e tem uma longa meia-vida sérica de 40 horas. Todos os fármacos, exceto a dolasetrona, estão disponíveis em formas farmacêuticas para administração oral ou intravenosa. A granisetrona também está disponível como adesivo transdérmico. Todos os quatro fármacos sofrem extenso metabolismo hepático e são eliminados por excreção renal e hepática.

Aprepitanto, da classe antineuroinina-1, tem sua ação farmacológica ao inibir os receptores P/neurocicina 1 (NK1). A sua biodisponibilidade oral é de 65% e a sua meia-vida sérica é de 12 horas. O netupitanto e o rolapitanto, outros pertencentes da classe das neurocininas, permitem a administração em dose única, visto que têm meias-vidas mais longas: 90 e 180 horas, respectivamente. Os três fármacos são metabolizados pelo fígado, principalmente pela via da CYP3A4.

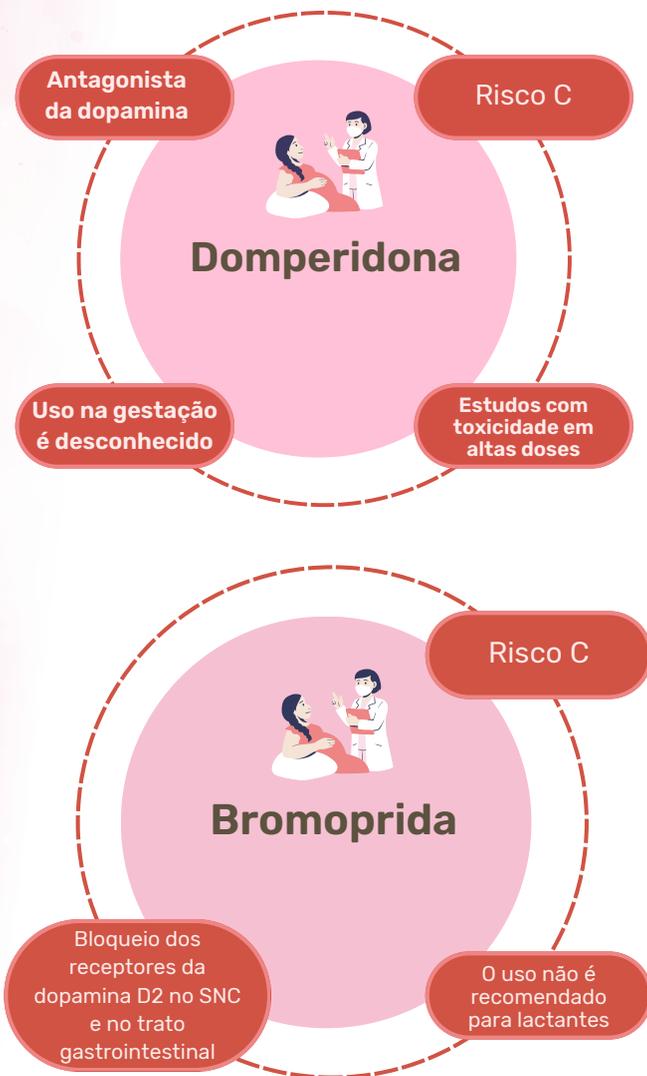
Ainda, os corticosteroides, benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos apresentam ação antiemética (Fuchs; Wannmacher, 2017; Katzung, 2023).

Os medicamentos na gestação

Quanto ao manejo de náuseas e vômitos, mudanças não farmacológicas como alteração na dieta e estilo de vida devem ser propostas. Contudo, dependendo da intensidade dos sintomas, torna-se necessária a aderência ao tratamento farmacológico. Além disso, é importante ressaltar que a administração dos antieméticos deve ser realizada com cautela, evitando-se antes da 12^a a 14^a semanas (De Araújo; Campos, 2020; Guedes; Brito; Silva, 2020).

A seguir, nas Figuras 1 e 2, a partir do estudo de Marchesinia *et al.* (2020), foram sedimentadas as principais informações dos fármacos antieméticos mais utilizados por gestantes.

Figura 1 – Principais informações sobre os fármacos domperidona e bromoprida

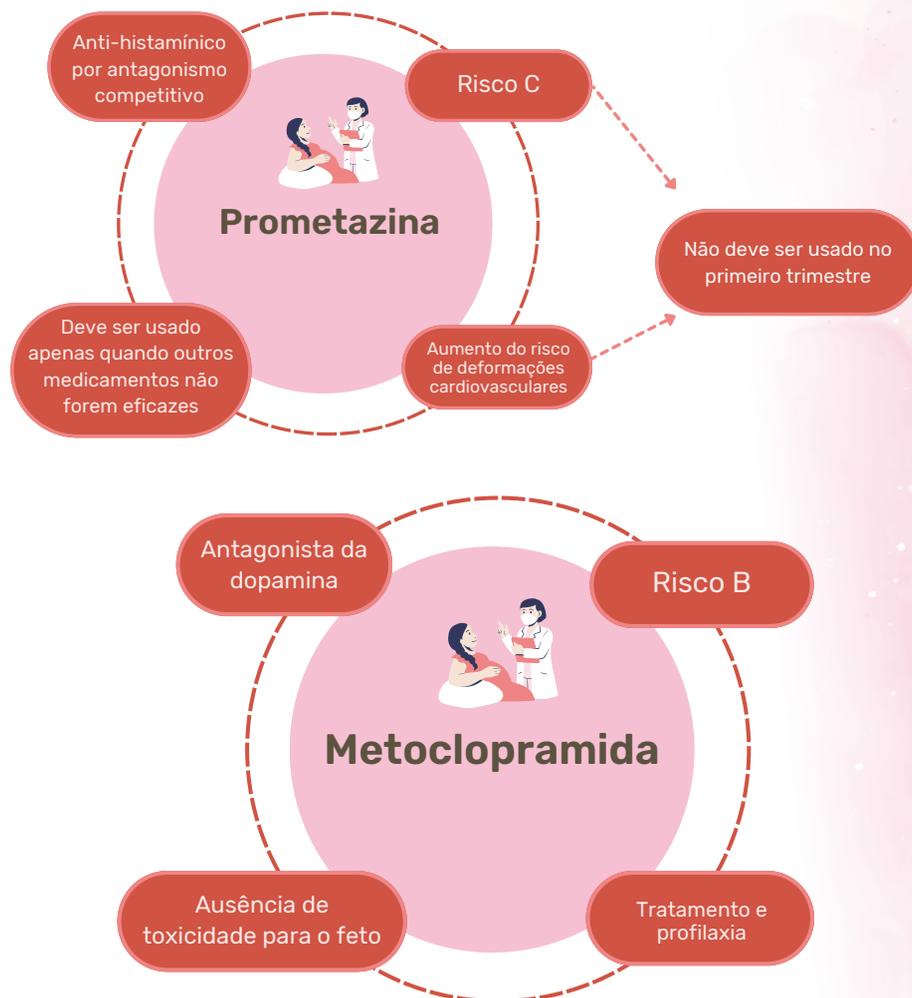


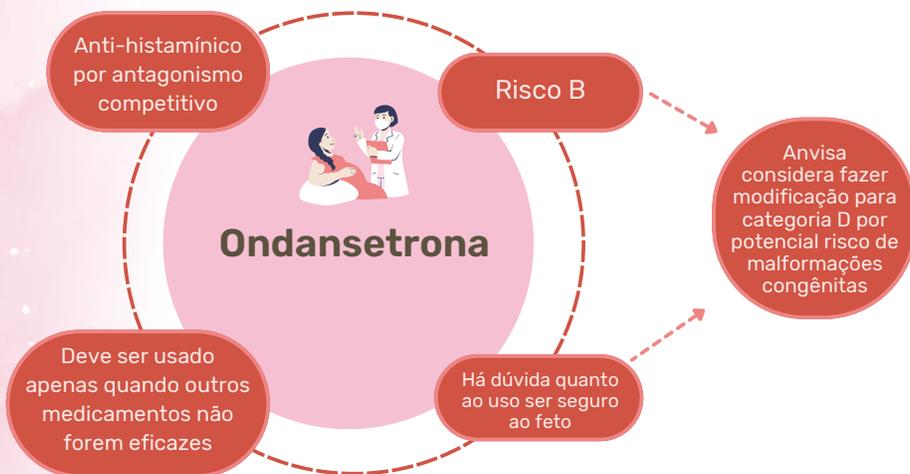
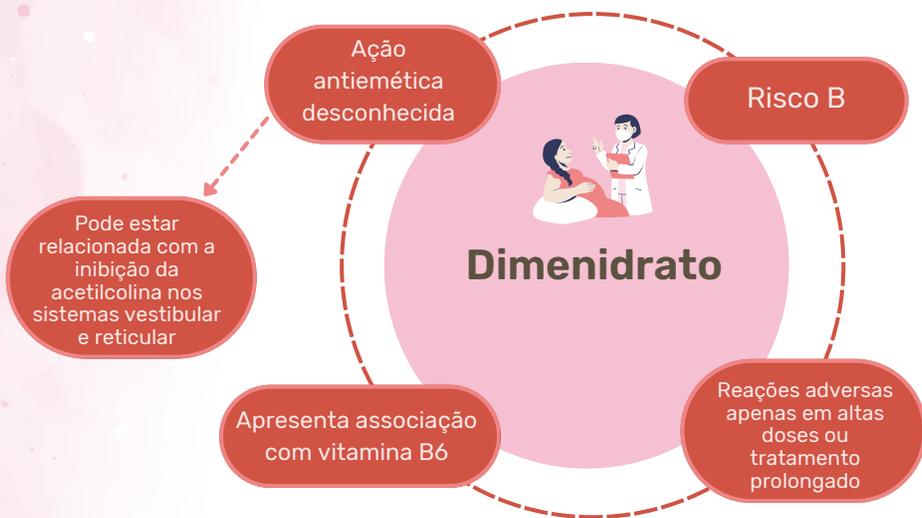
Fonte: Marchesinia *et al.* (2020).

O período embrionário corresponde ao início da formação dos órgãos internos e anexos a partir dos folhetos embrionários, formados na terceira semana, no processo de gastrulação. Diante disso, é de extrema importância que, nessa fase, as exposições às substâncias teratogênicas sejam evitadas, uma vez que os tecidos e órgãos estão rapidamente

se diferenciando (Teixeira, 2022). O uso da prometazina, por exemplo, não é considerado seguro no primeiro trimestre de desenvolvimento fetal, visto a importância da fase de formação orgânica fetal (Marchesinia *et al.*, 2020).

Figura 2 – Principais informações sobre os fármacos prometazina, metoclopramida, dimenidrato e ondansetrona





Fonte: Marchesinia *et al.* (2020).

Apesar de ser uma das medicações mais frequentemente utilizadas no tratamento empírico de náusea e vômito, com excelente abrangência para diversificadas etiologias, e muito usada na prevenção dos sintomas induzidos por quimioterapia e radioterapia, o uso da ondansetrona em gestantes deve ser reavaliado (Griddine; Bush, 2022). A Anvisa (2020) emitiu alerta para o risco de ocorrência de malformações congênitas se o fármaco for administrado durante o primeiro trimestre

de gravidez. Esse medicamento deve ser cautelosamente prescrito em mulheres em idade fértil, devendo ser associado a medidas contraceptivas (De Araújo; Campos, 2020).

O Quadro 1 apresenta os fármacos e suas respectivas classes mais utilizadas no tratamento de náuseas e vômitos durante a gravidez. A utilização da metoclopramida mostra-se segura durante a gestação, visto que não existem efeitos teratogênicos relatados em animais ou humanos, mesmo que atravesse a membrana placentária. Ademais, a metoclopramida totaliza menos efeitos adversos se comparado à prometazina. Já a vitamina B6, também conhecida por piridoxina, é solúvel em água e abarca como uma coenzima essencial na via do metabolismo do folato, sendo satisfatoriamente eficiente na redução da periodicidade dos vômitos e da intensidade das náuseas com o seu uso regular (Guedes; Brito; Silva, 2020). Acerca de profilaxia, o uso do ácido fólico antes de engravidar ajuda na prevenção de náuseas e vômitos durante a gestação (De Araújo; Campos, 2020).

Quadro 1 – Classes farmacológicas e fármacos mais utilizados no tratamento de náuseas e êmese durante a gravidez

Classe farmacológica	Fármacos	Riscos
Antagonistas dos receptores dopamínicos D2	Cloridrato de metoclopramida	B
Antagonistas dos receptores histamínicos H1 / Vitamina	Dimenidrinato + cloridrato de piridoxina	B
Antagonistas dos receptores histamínicos H1	Cloridrato de prometazina	C

Fonte: adaptado de Guedes, Brito e Silva (2020).

Hiperêmese gravídica

É denominada hiperêmese gravídica a situação em que os sintomas de náuseas e vômitos se apresentam intensificados na gestação. É caracterizada por vômitos persistentes que subordinam a gestante a ficar em jejum por não conseguir se alimentar, levando à perda progressiva de peso. Geralmente, ocorre em 0,3% a 2% das gestações, com perda de peso maior que 5% do peso anterior à gestação e alteração da volemia sem outras causas. A hiperêmese pode acarretar complicações como pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta e natimorto (De Araújo; Campos, 2020; Menezes, 2022).

É importante destacar que apesar da eficácia de abrangência do tratamento medicamentoso, casos de maior gravidade podem exigir hospitalização (Smith; Fox, 2022). Diante disso, é importante ficar atento aos sinais de alerta: piora do estado geral, sinais de desidratação, hipovolemia e/ou distúrbios metabólicos (De Araújo; Campos, 2020).

Laxativos

↳ Introdução

Em comparação com a população em geral, a prevalência de constipação em mulheres é exponencialmente maior, devido aos hormônios femininos que naturalmente retardam a motilidade gastrointestinal. Diante disso, com o aumento fisiológico dos níveis hormonais em mulheres gestantes, a constipação é uma complicação gastrointestinal comum, sendo que a intensidade varia de acordo com o estágio do período gestacional (Li; Zhang; Xue, 2020).

Ilustrando as alterações fisiológicas gestacionais, a progesterona e a somatostatina inibem a liberação de motilina, hormônio peptídico que estimula a motilidade gastrointestinal. Além disso, a relaxina previne a

contração muscular durante a gestação, inibindo conseqüentemente a atividade muscular do trato gastrointestinal. As mudanças hormonais gestacionais provocam alteração da motilidade, sem repercutir na secreção e/ou adsorção gastrointestinal. Ademais, alguns fármacos rotineiramente prescritos durante a gestação, como o ferro oral, são potenciais constipantes (Bianco, 2022; Flores, 2018; Li; Zhang; Xue, 2020).

A constipação durante a gestação pode afetar potencialmente o crescimento e o desenvolvimento do feto. Diante disso, considerando as implicações na saúde materna e fetal, explica-se a necessidade de compreender sobre a temática. O tratamento da constipação depende da duração e da expressividade do sintoma. O tratamento inicial inclui mudanças na dieta, com aumento da ingestão de água e alimentos ricos em fibras, além de evitar alimentos que causem muita fermentação e flatulência. Também é indicado o exercício físico. Caso essas medidas não resolvam o problema, é necessária a aderência ao tratamento medicamentoso (De Araújo; Campos, 2020; Li; Zhang; Xue, 2020). Alternativamente, o uso de probióticos pode ser benéfico para melhorar a função gastrointestinal (Liu *et al.*, 2021).

Classes, farmacocinética e farmacodinâmica

A classe dos expansores do bolo fecal, também chamados de formadores de massa, é composta por coloides hidrofílicos não digeríveis que absorvem água, formando um gel volumoso e emoliente, promovendo a peristalse a partir da distensão do cólon. Como exemplos, pode-se encontrar produtos vegetais naturais (psílio, metilcelulose) e fibras sintéticas (policarbofila).

Já na classe dos amolecedores do bolo fecal, os surfactantes fazem alteração da permeabilidade celular, inibição de absorção ou aumento de secreção de água e eletrólitos em jejuno e cólon, podendo ser administrados por via oral ou retal. Os fármacos mais comuns incluem o docusato

(oral ou enema) e os supositórios de glicerina. Além disso, há o óleo mineral, pertencente à classe dos lubrificantes, que é um óleo viscoso claro que lubrifica o material fecal, retardando a absorção de água das fezes.

Os laxativos salinos e osmóticos fazem retenção osmótica de água no lúmen intestinal, estimulação de secreção de fluido e motilidade, induzida por aumento luminal de colecistocinina. Fazem parte desse grupo: hidróxido de magnésio (leite de magnésia), polietilenoglicol (PEG), lactulose, entre outros. Já os laxativos estimulantes (catárticos) provocam a evacuação através de vários mecanismos pouco elucidados, como a estimulação direta do sistema nervoso entérico. Dentro dessa classe, há os derivados da antraquinona: o aloe, o sene e a cáscara sagrada. Esses laxantes são pouco absorvidos e produzem a evacuação em 6 a 12 horas, quando administrados por via oral, e dentro de 2 horas, quando administrados por via retal. Há também os derivados do difenilmetano, sendo o bisacodil o principal representante. O bisacodil está disponível em comprimidos, supositórios e com soluções de PEG. A evacuação é realizada dentro de 6 a 10 horas, quando administrado por via oral, ou em 30 a 60 minutos, quando administrado por via retal. Ele sofre absorção sistêmica mínima e parece ser seguro para uso agudo e prolongado.

A lubiprostona, da classe dos ativadores dos canais de cloreto, tem ação de estimular o canal de cloreto tipo 2 no intestino delgado, diminuindo o trânsito intestinal ao excitar a motilidade intestinal. A lubiprostona sofre absorção sistêmica mínima, porém foi incluída na categoria C para gravidez, devido ao aumento da perda fetal em cobaias (Fuchs; Wannmacher, 2017; Katzung, 2023).

Os medicamentos na gestação

O laxativo ideal deve exibir efeito curativo e tolerabilidade, sem ser absorvido no sangue, evitando risco de teratogenicidade (Li; Zhang; Xue, 2020). Os agentes formadores de volume, como o Psyllium e a

Metilcelulose, são os mais seguros a serem usados na gestação, visto que não são absorvidos sistemicamente e podem ser usados por longos períodos, se necessário. Contudo, essa classe farmacológica não é útil para alívio agudo dos sintomas, posto que seu efeito terapêutico não é imediato.

Os laxantes osmóticos, classe que estimula o acúmulo de líquido no lúmen intestinal, como o PEG e a lactulose, são considerados seguros. Não foram mostrados efeitos teratogênicos em estudos em animais. Contudo, eles têm uma pequena absorção sistêmica. O PEG pode acelerar o trânsito colorretal, intensificar o número de evacuações e aprimorar a defecação das gestantes refratárias ao tratamento com fibra alimentar. Por sua vez, os laxantes estimulantes, como o bisacodil, são minimamente absorvidos sistemicamente. Por isso, são associados a um risco aumentado de efeitos colaterais, como diarreia e dor abdominal.

Em conclusão, laxantes osmóticos e estimulantes devem ser usados cautelosamente e em período de tempo reduzido, visto o potencial risco de anormalidade eletrolítica. Além disso, para potencializar a eficácia, a ingesta de líquidos deve ser aumentada ao serem administradas as substâncias referidas (Flores, 2018). O Quadro 2 apresenta os principais fármacos laxativos e suas características.

Quadro 2 – Principais fármacos laxativos

Fármaco	Bisacodil	Lactulose	Metilcelulose	PEG	Psyllium
Posologia	30 mg / dia	15 a 30 mL / dia	4 a 6 g / dia	8 a 25 g / dia	7 g / dia
Eventos adversos	Baixo risco em curto prazo; uso limitado por cólicas.	Sem eventos adversos em estudos com animais.	Geralmente considerado seguro; pode causar inchaço e cólicas.	Boa opção para constipação na gravidez.	Geralmente considerado seguro; pode causar inchaço e cólicas.
Risco	C	B	B	C	C

Fonte: adaptado de Flores (2018).

Antidiarreicos

↳ Introdução

A diarreia é caracterizada pelo aumento de fluidez e volume das fezes ou do número de evacuações diárias em relação ao usual hábito intestinal. Do ponto de vista prático, em adultos, constitui-se na eliminação de fezes líquidas ou semilíquidas mais de 3 vezes/dia ou com volume superior a 200 g/dia. Diarreia é uma das cinco principais causas de morte no mundo, e a segunda causa de morte em crianças menores de 5 anos. Contudo, apesar de seu potencial letal, a diarreia não é mais incidente em estado gravídico (Fuchs; Wannmacher, 2017; Lockwood, 2023).

O tratamento da diarreia consiste em suporte de reposição oral de água e eletrólitos, por meio de soluções orais de cloreto de sódio e glicose, além de ser feita a higienização de mãos e utensílios de alimentação. Já o tratamento sintomático é feito a partir de fármacos que diminuam o volume das fezes e melhorem a consistência, como codeína, loperamida e difenoxilato associado à atropina. Também há o tratamento específico, direcionado à causa subjacente da diarreia (Fuchs; Wannmacher, 2017).

Classes, farmacocinética e farmacodinâmica

Em geral, as doses de antidiarreicos devem ser individualizadas, sendo a via oral a preferida. Os agonistas opioides exercem significativos efeitos constipantes. Seu mecanismo de ação atua pelo aumento da atividade de segmentação fásica do cólon através da inibição dos nervos colinérgicos pré-simpáticos dos plexos mioentérico e submucoso, resultando em prolongação do tempo de trânsito colônico. Ademais, eles retardam o reflexo gastrocólico. Contudo, apesar da eficácia do efeito antidiarreico dessa classe, os efeitos sobre o SNC limitam o

uso da maioria desses fármacos. Essa classe pode ser representada por: codeína, atropina e loperamida, todos administrados por via oral.

A loperamida é um fármaco de venda livre que não atravessa a barreira hematoencefálica, entrando apenas 1% da sua concentração na circulação sistêmica, visto que é pouco absorvida pelo trato gastrointestinal, favorecendo efeito local e seletividade. Não exibe nenhuma propriedade analgésica, nem potencial de adição. Não foi relatado o desenvolvimento de tolerância com o uso prolongado.

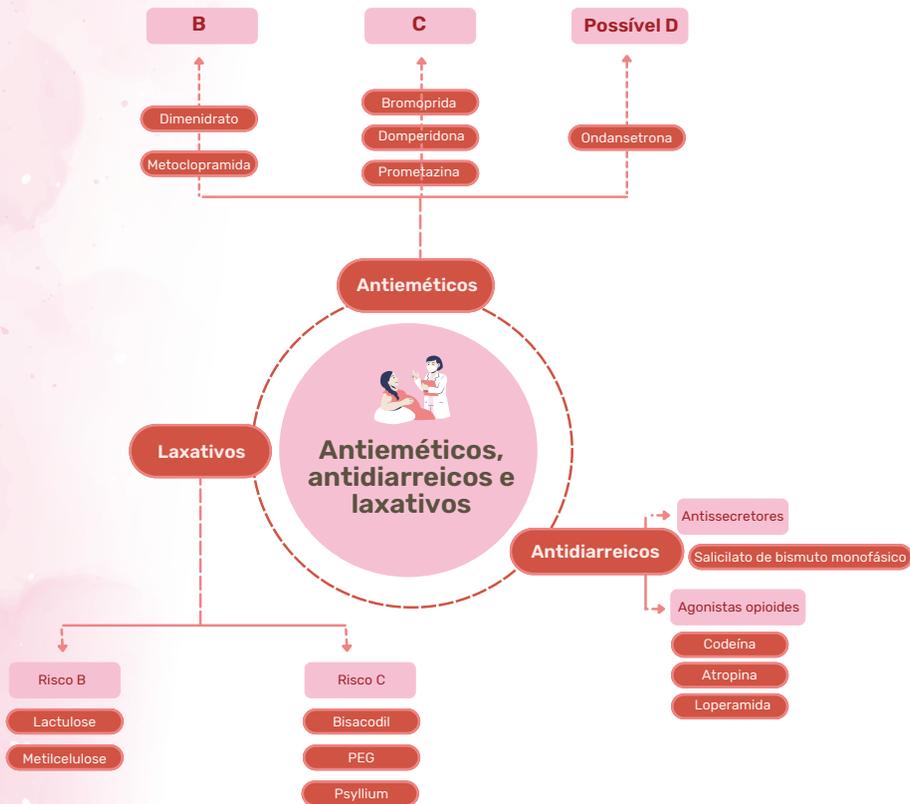
Na classe dos antissecretores, o principal representante é o salicilato de bismuto monofásico, administrado por via oral a cada 30 minutos (8 doses).

Sobre a utilização de hormônios com ação antidiarreica, a utilidade clínica da somatostatina é limitada em virtude de sua meia-vida curta na circulação (3 minutos), se administrada por injeção intravenosa. A octreotida é um octapeptídeo sintético com ações semelhantes às da somatostatina. Quando administrada por via intravenosa, ela tem meia-vida sérica de 1,5 hora. Além disso, pode ser administrada por injeção subcutânea, resultando em duração de ação de 6 a 12 horas. Dispõe-se de uma formulação de ação mais longa para injeção intramuscular de depósito uma vez por mês (Fuchs; Wannmacher, 2017; Katzung, 2023).

Os medicamentos na gestação

O manejo de pacientes gestantes com diarreia aguda envolve inicialmente medidas de suporte gerais, como hidratação e alteração da dieta. O fármaco loperamida não foi relatado como teratogênico em estudos com animais, porém esse dado é conflitante com informações advindas de gestantes que tomaram o medicamento. A terapia com antibiótico raramente é necessária, visto que a enfermidade geralmente é autolimitada e de etiologia viral (Lockwood, 2023).

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1:** O sistema para a avaliação da segurança dos fármacos na gestação foi proposto pela FDA em 1979. O sistema destinava-se a fornecer orientações terapêuticas com base em categorias. Assinale a alternativa com a **correta** relação do fármaco com sua respectiva classe de risco:

- a) Bisacodil – risco B
- b) Lactulose – risco B
- c) Metoclopramida – risco C
- d) Ondansetrona – risco C



QUESTÃO 2: Faça a associação dos fármacos a seguir com suas respectivas classes farmacológicas e categorias de segurança dos fármacos:

1) Bisacodil	a) Laxativos osmóticos, risco C;
2) Metilcelulose	b) Laxativos formadores de volume, risco B;
3) PEG	c) Laxativos estimulantes, risco C;
4) Psyllium	d) Laxativos formadores de volume, risco C.

- a) 1- a; 2- d; 3 - c; 4- b.
- b) 1- c; 2- d; 3 - a; 4- b.
- c) 1- a; 2- b; 3 - c; 4- d.
- d) 1- c; 2- b; 3 - a; 4- d.



QUESTÃO 3: Embora apenas um número relativamente pequeno de fármacos cause efeitos deletérios comprovados, há preocupação significativa quanto ao uso de fármacos durante a gestação. Isso se deve ao fato de que a maioria das gestantes usa fármacos e, para a maior parte deles, existem poucos dados quanto à sua segurança. Em relação ao uso da ondansetrona, assinale a alternativa **correta**:

- a) Esse medicamento pode ser prescrito para mulheres em idade fértil, sem necessidade da associação com medidas contraceptivas.
- b) A ondansetrona pode ser utilizada de forma livre e segura por todas as gestantes.
- c) Apesar de ser uma das medicações mais frequentemente utilizadas no tratamento empírico de náusea e vômito, com excelente abrangência para diversificadas etiologias, e muito usada na prevenção dos sintomas induzidos por quimioterapia.

pia e radioterapia, o uso da ondansetrona em gestantes deve ser reavaliado.

- d) A Anvisa (2020) emitiu alerta para o risco de ocorrência de malformações congênitas se administrado o fármaco durante o segundo trimestre de gravidez.



QUESTÃO 4: Acerca da classe dos anti-histamínicos H1, assinale a alternativa **incorreta**:

- a) São representados principalmente pelo dimenidrinato e pela prometazina.
- b) Atuam a partir da alteração das vias neurais originadas em labirinto.
- c) Essa classe é dividida em fármacos de primeira e de segunda geração, sendo diferenciados pelos efeitos sedativos. Os de primeira geração têm maior propensão a bloquear os receptores autônomos. Já os de segunda geração são menos sedativos devido à distribuição reduzida no sistema nervoso central.
- d) Esses fármacos são absorvidos com rapidez após a administração oral, com concentrações sanguíneas máximas em 1 a 2 horas. Eles são amplamente distribuídos no organismo, e os antagonistas H1 de segunda geração prontamente entram no sistema nervoso central.

Referências

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. A gerência de farmacovigilância informa as medidas sanitárias determinadas para as empresas que comercializam medicamentos com o princípio ativo da ondansetrona. *Alertas*. Área: GGMON. Número: 42020. Ano: 2020. Disponível em: <https://urlzs.com/8a-gAc>. Acesso em: 27 abr. 2023.

BIANCO, A. *Maternal adaptations to pregnancy: gastrointestinal tract*. UpToDate, abr. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-gastrointestinal-tract?search=Maternal%20adaptations%20>

to%20pregnancy:%20gastrointestinal%20tract.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 07 abr. 2023.

DE ARAÚJO, Â. C. L.; CAMPOS, R. R. *Rede de atenção: saúde da mulher*. Belo Horizonte: Nescon; UFMG, 2020.

FLORES, C. de M. *Cuidados no uso de produtos terapêuticos contendo substâncias químicas na gravidez*. Porto Alegre, 2018. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/201202/001093505.pdf?sequence=1>. Acesso em: 3 abr. 2023.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia clínica e terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GRIDDINE, A.; BUSH, J. S. *Ondansetron*. StatPearls Publishing, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499839/>. Acesso em: 28 abr. 2023.

GUEDES, D. de C. V.; BRITO, S. A.; SILVA, D. R. A importância do cuidado farmacêutico em mulheres no período gestacional. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7, p. e714974626-e714974626, 2020. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/4626>. Acesso em: 3 abr. 2023.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 15. ed. Porto Alegre: AMGH, 2023.

LI, H.; ZHANG, P.; XUE, Y. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical study. *Annals of Palliative Medicine*, v. 9, n. 6, p. 3785-3792, 2020. Disponível em: <https://cdn.amegroups.com/journals/amepc/files/journals/8/articles/56817/public/56817-PB10-3337-R3.pdf>. Acesso em: 3 abr. 2023.

LIU, A. T. *et al.* Probiotics improve gastrointestinal function and life quality in pregnancy. *Nutrients*, v. 13, n. 11, p. 3931, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836186/>. Acesso em: 3 abr. 2023.

LOCKWOOD, C. J. *Prenatal care: patient education, health promotion, and safety of commonly used drugs*. UpToDate, abr. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prenatal-care-patient-education-health-promotion-and-safety-of-commonly-used-drugs?source=history_widget. Acesso em: 07 abr. 2023.

MARCHESINIA, A. *et al.* Uso de medicamentos na gestação: importância da orientação farmacêutica. In: CONGRESSO DE PESQUISA E EXTENSÃO DA FSG, 8. *Anais [...]*. Caxias do Sul, 2020. Disponível em: <https://ojs.fsg.edu.br/index.php/pesquisaextensao/article/view/4795/3796>. Acesso em: 3 abr. 2023.

MENEZES, K. L. *et al.* Hiperêmese na gravidez. *Revista Científica Famap, Parauapebas*, v. 3, n. 3, 2022. Disponível em: <https://revistacientifica.faculdefamap.edu.br/revista/article/view/41>. Acesso em: 07 abr. 2023.

SMITH, J. A.; FOX, K. A. *Nausea and vomiting of pregnancy: treatment and outcome*. UpToDate, oct. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-treatment-and-outcome?search=NAUSEA%20E%20%20VOMITO%20NA%20PREGNANCY&source=search_result&selectedTitle=1~88&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 07 abr. 2023.

TEIXEIRA, N. dos S. F. *Fases da gestação: trabalho de parto e puerpério*. Belém: Neurus, 2022.

Capítulo 16

Hormônios tireoidianos e tionamidas

Luíza Ramos Colpo | Gabriela Hoffmann | Gabriela Tagliapietra Hartmann |
Grazieli Sassi | Luciano de Oliveira Siqueira | Silvane Nenê Portela

Ao final deste capítulo, você aprenderá:

- Farmacocinética;
- Farmacodinâmica;
- Medicamentos em gestantes com hipotireoidismo;
- Medicamento em gestantes com hipertireoidismo;
- Nódulos da tireoide na gestação.

Introdução

Durante a gravidez, ocorrem alterações fisiológicas tireoidianas maternas em resposta à fisiologia fetal e às necessidades fetais de tiroxina. Nesse período, é necessário atentar-se que nem toda alteração nos exames de função tireoidiana é patológica (Yap; Onyekwelu; Alam, 2023). Isso é explicado porque o pico fisiológico de hCG ocorre entre a 7^a e a 11^a semana gestacional, provocando aumento fisiológico da função tireoidiana, que se manifesta com TSH < 0,01 mU/ℓ (ou indetectável) em até 5% das gestações e quadro clínico brando e transitório de hipertireoidismo, conhecido como hipertireoidismo transitório gestacional (HTG). Essa situação é esperada e deve ser di-

ferenciada de outros quadros patológicos de tireotoxicose na mulher grávida (Vilar, 2020).

A disfunção tireoidea é a segunda causa mais comum de disfunção endócrina durante a gravidez, seguida do diabetes gestacional, associando-se a um aumento de risco de eventos obstétricos e perinatais adversos (Centeno *et al.*, 2021), como, por exemplo, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, prematuridade, descolamento prematuro da placenta, aumento da mortalidade e da morbidade perinatal. Dessa forma, é recomendado que, em lugares com condições técnicas e financeiras possíveis, as gestantes façam o teste de TSH, idealmente, no primeiro trimestre de gestação ou ainda na pré-concepção (Solha *et al.*, 2022). Além disso, recomenda-se que, sempre que possível, o atendimento à gestante seja realizado em parceria do obstetra com o endocrinologista (Ramos *et al.*, 2023).

Sendo assim, percebe-se que o funcionamento adequado dos hormônios da tireoide é essencial durante a gestação. Nesse sentido, este capítulo abordará a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos usados para doença tireoidiana na gravidez, bem como o tratamento de algumas disfunções tireoidianas, sendo elas hipotireoidismo, hipotireoidismo subclínico, hipertireoidismo e nódulos tireoidianos. Para melhor entendimento das patologias envolvendo a tireoide na gestação, é importante o conhecimento acerca dos valores de referência de TSH em cada trimestre da gravidez.

IMPORTANTE

Níveis de referência de TSH em cada trimestre da gestação:

1º trimestre: entre 0,1 e 2,5 mIU/L

2º trimestre: entre 0,2 e 3,0 mIU/L

3º trimestre: entre 0,3 e 3,0 mIU/L

Fonte: adaptado de Yap, Onyekwelu e Alam (2023).

Farmacocinética

Todos os medicamentos utilizados no tratamento de disfunções tireoidianas na gestação são administrados por via oral. Em relação aos fármacos antitireoidianos usados no tratamento de hipertireoidismo, existem duas opções principais no Brasil: metimazol (MMI) e propiltiouracil (PTU). Em alguns países europeus e asiáticos, está também disponível o carbimazol, um pró-fármaco, que não é uma substância ativa e deve ser descarboxilado em MMI no fígado (10 mg de carbimazol origina cerca de 6 mg de MMI). Uma dose de 100 mg de propiltiouracil equivale a aproximadamente 5 mg de MMI (Vilar, 2020).

A longa duração do MMI (até 24 horas ou mais) torna possível sua administração em dose única diária, o que facilita a melhor adesão ao tratamento. Contudo, uma dose do MMI dividida em duas administrações pode ser mais efetiva inicialmente nos casos mais graves. Em contrapartida, o PTU deve ser administrado, pelo menos inicialmente, em duas a três doses diárias. Em comparação ao PTU, o MMI possibilita a obtenção do eutireoidismo de modo mais frequente e mais rápido, além de ser mais bem tolerado e causar menos hepatotoxicidade. Dessa forma, o PTU deve ser reservado para casos específicos como intolerância ao MMI ou no primeiro trimestre de gestação (Vilar, 2020).

Para minimizar o risco de hipotireoidismo no feto, administra-se a menor dose de tionamida necessária para controlar a função da tireoide: PTU 50 mg duas a três vezes ao dia, MMI 5 a 10 mg por dia ou carbimazol 5 a 15 mg por dia. No entanto, em pacientes com hipertireoidismo grave, o uso de doses iniciais completas de PTU (100 mg três vezes ao dia) ou MMI (10 a 30 mg por dia) pode ser necessário para controlar o hipertireoidismo (Ross, 2021).

A levotiroxina, usada no tratamento de hipotireoidismo, é administrada uma vez ao dia e idealmente uma hora antes do café da ma-

nhã. A dosagem deve ser baseada nos valores de TSH, sendo TSH > 4 mU/L (ou acima do limite superior normal específico da população e do trimestre), com T4 livre baixo (usando método de ensaio e intervalo de referência específico do trimestre) – perto da dose de reposição total (aproximadamente 1,6 mcg/kg de peso corporal por dia), TSH > 4 mU/L, com T4 livre normal – dose intermediária (aproximadamente 1 mcg/kg por dia), ou TSH 2,6 a 4 mU/L – se foi tomada a decisão de tratar mulheres eutireoidianas com anticorpos TPO, dose baixa (normalmente 50 mcg por dia). Após o início do tratamento, a gestante deve ser avaliada em quatro semanas para monitoramento de reavaliação e medição do TSH sérico, sendo o objetivo mantê-lo na metade inferior da faixa de referência específica de cada trimestre (Ross, 2023).

Farmacodinâmica

Sob estímulo de tireotrofina (TSH), a tireoide, controlada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano, produz tetraiodotironina ou tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3), essas influenciam o desenvolvimento cerebral, desde a metade da gestação até o segundo ano de vida. Sua secreção ocorre em resposta a discretos aumentos na concentração iônica de cálcio e tem como órgãos-alvo rins e ossos, restaurando a concentração de cálcio extracelular (Fuchs; Wannmacher, 2017). A tireoide normal produz todo o T4 circulante e cerca de 20% do T3 circulante. Os 80% restantes do T3 circulante provêm da deiodinação periférica do T4, por meio da ação das deiodinases tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2). A D1 encontra-se presente principalmente no fígado e nos rins, enquanto a D2, mais eficiente que a D1, atua no sistema nervoso central (SNC), na hipófise e na musculatura esquelética. A principal função da D2 é controlar a concentração intracelular de T3, mas também tem a função de proteger os tecidos dos efeitos deletérios do hipotireoidismo, mantendo a conversão local intracelular de T4 para T3. Em situações de

eutireoidismo e hipotireoidismo, a D2 é a principal fonte de T3 (Vilar, 2020).

A síntese dos hormônios tiroxina e tri-iodotironina envolve as etapas de transporte ativo de iodeto para o interior da célula tireoidiana, por meio do cotransportador de sódio e iodeto, oxidação do iodeto e ligação a resíduos tirosil da tireoglobulina. Esses formam a monoiodotirosina (MIT) e a di-iodotirosina (DIT), reações catalisadas pela tireoperoxidase, acoplamento de duas moléculas de DIT para formar T4, e de MIT + DIT para formar T3 e proteólise da tireoglobulina, com liberação dos hormônios livres na circulação (Vilar, 2020).

Quanto aos fármacos usados para o tratamento de hipertireoidismo na gestação, é verificado que os antitireoidianos como metimazol, carbimazol e propiltiouracil têm como mecanismo de ação a interferência na síntese de novos hormônios da tireoide, inibindo a síntese de tiroxina e tri-iodotironina dentro das células foliculares, por interferirem na organificação e no acoplamento das iodotironinas, pelo bloqueio da peroxidase tireoidiana, enzima responsável pela iodinação dos resíduos tirosínicos na tireoglobulina. As tionamidas também exercem efeitos imunossupressores que podem resultar de ação direta do fármaco ou indiretamente, em função da diminuição na secreção hormonal (Vilar, 2020). Já a tireoidectomia total tem como mecanismo de ação a eliminação física de tecido tireoidiano, e a levotiroxina atua da mesma forma que a tiroxina endógena, sendo convertida nos rins e no fígado em T3, na forma de metabólito ativo.

Os efeitos colaterais associados às drogas antitireoidianas podem incluir prurido, erupção cutânea, febre, artralgias, epigastralgia, câimbras, dores musculares, edema, fadiga geral, queda ou pigmentação anormal dos cabelos e alteração do paladar. Além disso, entre os efeitos colaterais mais graves estão a agranulocitose e a hepatotoxicidade (Vilar, 2020).

Se uma paciente que tolerou o PTU durante o primeiro trimestre da gravidez e não apresentou efeitos colaterais adversos, como testes de função hepática anormais, desenvolver erupção cutânea quando mudar para metimazol no segundo trimestre, o metimazol deve ser interrompido e o PTU, reiniciado (Ross, 2021).

Já a terapia com levotiroxina, usada no hipotireoidismo, é muito bem tolerada, desde que monitorada de modo adequado. Doses excessivas podem causar hipertireoidismo, enquanto o emprego em longo prazo de doses que suprimam o TSH para valores $< 0,1$ mU/ℓ é um fator de risco para fibrilação atrial (em idosos), elevação da pressão arterial, hipertrofia ventricular esquerda e doença miocárdica isquêmica (se a idade for > 65 anos) (Vilar, 2020). Além disso, a levotiroxina pode ter como efeito adverso a palpitação (Ramos *et al.*, 2023).

Medicamentos em gestantes com hipotireoidismo

Hipotireoidismo é a deficiência na produção de hormônios tireoidianos, sendo as causas mais frequentes a doença autoimune (tireoidite de Hashimoto), a cirurgia prévia ou o uso de iodo radioativo para tratamento da doença de Graves (Ross, 2023).

IMPORTANTE

Quadro clínico do hipotireoidismo em gestantes:

É semelhante ao quadro que ocorre em não gestantes, podendo incluir queixas de cansaço e sonolência, aumento de peso, voz rouca, edema de face, movimentos e raciocínios lentos.

Fonte: adaptado de Ramos *et al.* (2023).

O hipotireoidismo clínico tem sido associado com um risco aumentado de complicações, incluindo descolamento de placenta, pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, parto prematuro, baixo peso ao nascer, hemorragia pós-parto, morbidade e mortalidade perinatal e comprometimento neuropsicológico e cognitivo na criança (Ross, 2023).

Na presença de hipotireoidismo clínico, em que os achados laboratoriais apresentam TSH maior que 10 mUI/L e T4 livre menor que o limite inferior, recomenda-se, antes ou no diagnóstico da gestação, aumentar a dose da levotiroxina em 30% e estimular como meta o TSH ficar abaixo de 2,5 mUI/L (Ramos *et al.*, 2023). A levotiroxina normalmente pode precisar ser aumentada gradualmente a cada 4-6 semanas durante a gestação (Yap; Onyekwelu; Alam, 2023). Após o parto, deve-se retornar à dose de levotiroxina pré-gestacional e medir o TSH em 6 semanas (Ramos *et al.*, 2023).

Já o hipotireoidismo subclínico é definido como uma concentração sérica elevada de TSH inespecífica no trimestre e uma concentração normal de T4 livre (Ross, 2023). Alguns estudos sugerem uma associação entre hipotireodismo subclínico na gravidez e comprometimento cognitivo em crianças, porque os hormônios tireoidianos são críticos no desenvolvimento do SNC (Batistuzzo; Ribeiro, 2020). O tratamento é indicado obrigatoriamente nos casos em que o TSH estiver maior que o limite de referência ou maior que 4 mUI/L e o TPO positivo ou nos casos em que o TSH estiver maior que 10 mUI/L e o TPO negativo. Já em casos de hipotireoxinemia isolada, apenas com T4 livre abaixo do limite inferior, o tratamento não é indicado.

Mulheres com hipotireoidismo de qualquer etiologia devem ser orientadas a planejar a gestação e a ajustar a dose da levotiroxina para alcançar níveis de TSH < 2,5 mUI/L antes da concepção; no diagnóstico de gestação, devem aumentar a dose de levotiroxina em 25% a

30%, antes mesmo da consulta médica, o que, na prática, resulta no acréscimo de dois comprimidos à dose habitual semanal (Ramos *et al.*, 2023). Dessa forma, é indicado o tratamento com levotiroxina para todas as gestantes com TSH maior que 4 mU/L ou acima do intervalo de referência específico de cada trimestre, em que o T4 livre esteja abaixo do intervalo de referência ou dentro do intervalo de referência, independentemente do *status* do anticorpo peroxidase da tireoide (Ross, 2023).

A dosagem da levotiroxina depende do valor do TSH e do T4 livre. Caso o T4 livre esteja normal, é indicada a dose de 1 mcg/kg por dia. Entretanto, caso o TSH esteja na faixa entre 2,6 a 4 mU/L, se indicado tratar mulheres eutireoidianas com anticorpos TPO, deve-se utilizar a dose baixa de normalmente 50 mcg por dia. O medicamento deve ser tomado com o estômago vazio, idealmente uma hora antes do café da manhã; após o início do tratamento, o paciente deve ser reavaliado com o TSH sérico medido em quatro semanas. Se o TSH permanecer acima do intervalo de referência específico do trimestre normal, a dose de T4 pode ser aumentada em 12 a 25 mcg/dia. O TSH deve ser medido a cada quatro semanas durante a primeira metade da gravidez, porque ajustes de dose são frequentemente necessários (Ross, 2023). A levotiroxina pode ter palpitação como efeito adverso. Ela é excretada no leite, mas pode ser usada durante a amamentação (Ramos *et al.*, 2023).

Medicamentos em gestantes com hipertireoidismo

O hipertireoidismo ocorre por excesso de produção dos hormônios tireoidianos, tri-iodotironina (T3) e T4, com conseqüente retroalimentação negativa sobre a hipófise, levando à supressão do TSH. O quadro clínico é semelhante àquele fora da gestação: sudorese, ansiedade, sono alterado, aumento das evacuações ou diarreia, emagrecimen-

to, taquicardia, bócio, tremor de mãos e pele quente (Ramos *et al.*, 2023). O hipertireoidismo materno evidente é um diferencial importante no contexto de TSH baixo, particularmente no início da gravidez, embora a fisiologia normal da gravidez possa resultar em níveis baixos de TSH (Yap; Onyekwelu; Alam, 2023).

As complicações associadas ao hipertireoidismo são pré-eclâmpsia, insuficiência cardíaca congestiva, descolamento prematuro da placenta, cesariana, aborto espontâneo, parto pré-termo, restrição de crescimento fetal, baixo peso ao nascimento, morte intrauterina, anormalidades congênitas e hipertireoidismo neonatal (Ramos *et al.*, 2023). O tratamento excessivo do hipertireoidismo materno com drogas anti-tireoidianas à base de tionamida pode causar bócio fetal e hipotireoidismo primário (Ross, 2021).

Em pacientes com hipertireoidismo clínico, o propiltiouracil é o tratamento de escolha no primeiro trimestre, pois o carbimazol está associado a anormalidades congênitas, incluindo atresia coanal e esofágica, aplasia cutânea congênita e pequenas anomalias faciais. Deve-se monitorar os testes de função hepática a cada três ou quatro semanas em pacientes em uso de propiltiouracil, devido a possíveis eventos adversos hepatotóxicos (Yap; Onyekwelu; Alam, 2023). Também, deve-se medir o TRAb no diagnóstico da gestação; se elevado, repetir entre 18-22 semanas e entre 30-34 semanas (Ramos *et al.*, 2023). O desaparecimento de TRAb indica potencial remissão da doença de Graves, de modo que a dose de tionamidas pode ser reduzida e potencialmente descontinuada (Ross, 2021).

O metimazol é o fármaco recomendado a partir do segundo trimestre de gravidez, devido aos eventos adversos de toxicidade hepática associados ao propiltiouracil (Ramos *et al.*, 2023). O tratamento com iodo radioativo é contraindicado durante a gravidez e a amamentação. Caso haja reação adversa grave a medicamentos antitireoidianos,

necessidade de doses muito altas de medicamentos antitireoidianas ou não adesão à terapia medicamentosa, a tireoidectomia subtotal é indicada durante o segundo trimestre de gravidez para a doença de Graves materna (Yap; Onyekwelu; Alam, 2023). A cirurgia durante a gravidez, no entanto, está associada a um risco aumentado de aborto espontâneo ou parto prematuro (Ross, 2021). No terceiro trimestre, a doença de Graves frequentemente melhora; com base nos testes de função tireoidiana e na avaliação das medidas de TRAb, as tionamidas devem ser reduzidas e potencialmente descontinuadas nesse trimestre (Ross, 2021).

Um cuidado extra é necessário após a troca de tionamidas. Testes de tireoide devem ser realizados duas semanas após a mudança, para ter certeza de que um estado eutireoidiano foi mantido e para evitar tratamento excessivo materno e hipotireoidismo fetal (Ross, 2021).

Bloqueadores beta, como metoprolol ou propranolol, podem ser usados para tratar taquicardia e tremor, sendo o tratamento primário para pacientes com mola hidatiforme ou neoplasia trofoblástica gestacional. O tratamento de longo prazo desses betabloqueadores, como mais de duas semanas, deve ser evitado em mulheres grávidas, devido a preocupações com retardo do crescimento fetal, depressão respiratória, taquicardia e hipoglicemia (Ross, 2021).

Para o hipertireoidismo materno subclínico, em que o TSH está abaixo do limite específico de cada trimestre ou suprimido e o T4 livre normal, faltam evidências de que a intervenção com medicação antitireoidiana melhore os resultados da gravidez, então nunca é recomendado (Yap; Onyekwelu; Alam, 2023). Quanto às terapias não recomendadas, o radioiodo é contraindicado durante a gravidez, porque o tecido tireoidiano fetal começa a funcionar em 10 a 12 semanas e, portanto, pode ser removido por radioiodo. Além disso, a tiroxina não é recomendada em associação à terapia de tionamida durante a gravidez,

porque pouco T4 atravessa a placenta, tornando mais difícil determinar a dose mínima de tionamida necessária para controlar o hipertireoidismo na mãe (Ross, 2021).

IMPORTANTE

O tratamento do hipertireoidismo materno subclínico **não é recomendado**. Porém, em determinadas circunstâncias, como as mencionadas anteriormente, o hipotireoidismo materno subclínico pode exigir intervenção medicamentosa.

Metimazol, carbimazol e propiltiouracil foram associados a possíveis efeitos teratogênicos, sendo o propiltiouracil o que foi associado a menor gravidade de teratogenicidade em comparação aos outros dois (Ross, 2021).

Para minimizar o risco de hipotireoidismo no feto, a menor dose de tionamidas necessária é administrada para controlar a funcionalidade da tireoide, sendo as doses recomendadas: propiltiouracil 50 mg de duas a três vezes ao dia; metimazol 5 a 10 mg por dia; carbimazol 5 a 15 mg por dia. Já em pacientes com hipertireoidismo grave, doses iniciais de propiltiouracil 100 mg três vezes ao dia ou metimazol 10 a 30 mg por dia podem ser necessárias para o controle adequado da função tireoidiana (Ross, 2021).

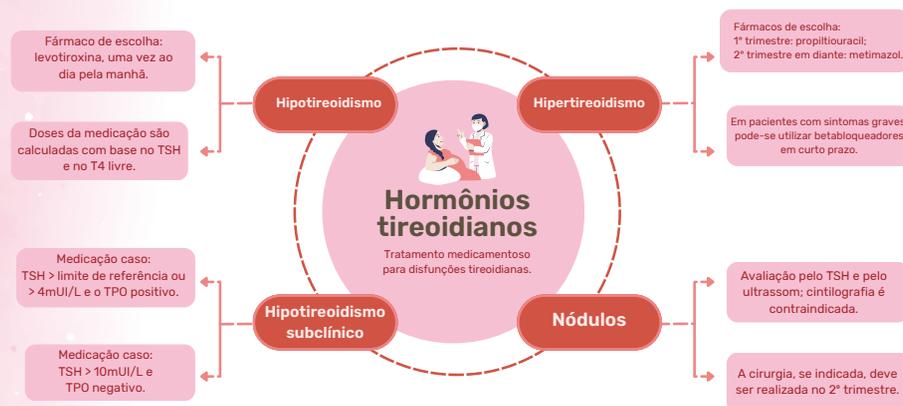
Nódulos da tireoide na gestação

Uma mulher grávida com nódulo tireoidiano deve ser avaliada da mesma forma que uma não grávida. É necessária a avaliação com TSH e ultrassom, entretanto, a cintilografia com radionuclídeos da tireoide é

contraindicada durante a gravidez. Já as indicações para punção aspirativa com agulha fina (PAAF) do nódulo são as mesmas de pacientes não grávidas (Ross, 2023). Além disso, a PAAF é útil na determinação de seu risco de malignidade (Yap; Onyekwelu; Alam, 2023).

A prevalência de nódulos tireoidianos na gravidez aumenta proporcionalmente em relação à paridade e à idade. Os nódulos tendem a crescer ou se multiplicar durante a gravidez. Nódulos benignos de crescimento lento não requerem vigilância especial ou cirurgia durante a gravidez (Yap; Onyekwelu; Alam, 2023). A cirurgia, se indicada por crescimento do nódulo ao longo da gravidez e/ou evidência de doença avançada, deve ser realizada no segundo trimestre. Tratamentos complementares devem ser postergados para o pós-parto (Ramos *et al.*, 2023).

Mapa mental



Questionário

 **QUESTÃO 1:** Qual das complicações a seguir **não** está intimamente relacionada às complicações do não tratamento de hipotireoidismo materno?

- a) Comprometimento neuropsicológico e cognitivo na criança
- b) Insuficiência cardíaca congestiva
- c) Hipertensão gestacional
- d) Descolamento de placenta

 **QUESTÃO 2:** Com relação ao tratamento das disfunções tireoidianas na gestação, é **correto** afirmar:

- a) Para minimizar o risco de hipotireoidismo no feto, é recomendada a menor administração necessária de tionamidas para o controle de hipertireoidismo materno.
- b) Não é necessário o monitoramento regular de testes de função hepática em pacientes em uso de propiltiouracil devido a possíveis eventos adversos hepatotóxicos, deve-se monitorar apenas quando as gestantes utilizarem metimazol.
- c) A cirurgia, se indicada por crescimento do nódulo ao longo da gravidez e/ou evidência de doença avançada, deve ser realizada no terceiro trimestre.
- d) O tratamento de longo prazo dos betabloqueadores para controle dos sintomas de hipertireoidismo não necessita ser evitado em mulheres grávidas, já que demonstra elevada segurança nesses casos.

 **QUESTÃO 3:** Com relação à administração dos fármacos utilizados no tratamento das disfunções tireoidianas, é **correto** afirmar que:

- a) É necessária a reavaliação da administração de levotiroxina nas gestantes a cada duas semanas para controle do TSH sérico.
- b) Uma dose do metimazol dividida em duas tomadas pode ser mais efetiva inicialmente nos casos menos graves.
- c) O propiltiouracil deve ser administrado, inicialmente, em uma dose diária.
- d) A levotiroxina deve ser administrada nas gestantes, idealmente, uma hora antes do café da manhã e sua dosagem deve ser baseada nos níveis de TSH e T4 livre maternos.

 **QUESTÃO 4:** Acerca dos tratamentos medicamentosos disponíveis para as disfunções tireoidianas, é **correto** afirmar que:

- a) O tratamento com iodo radioativo é contraindicado na gravidez, mas pode ser indicado durante a amamentação.
- b) É necessário um cuidado extra após a troca de tionamidas. Devem ser realizados testes de tireoide duas semanas após a mudança, para ter certeza de que um estado eutireoidiano foi mantido e para evitar tratamento excessivo materno e hipotireoidismo fetal.
- c) Os nódulos na gestação devem ser tratados cirurgicamente e, se necessário, pode-se utilizar tratamentos complementares, não necessitando serem postergados para o pós-parto.
- d) Mesmo em casos mais graves de hipertireoidismo, as doses de propiltiouracil não devem ultrapassar 50 mg de duas a três vezes ao dia.

Referências

- YAP, Y. W.; ONYEKWELU, E.; ALAM, U. Thyroid disease in pregnancy. *Clinical Medicine*, Royal College of Physicians, v. 23, n. 2, p. 125-128, 2023.
- VILAR, L. *Endocrinologia clínica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda., 2020.
- CENTENO, M. *et al.* Doença tiroideia na gravidez. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, Algés, v. 15, n. 4, dez. 2021. Disponível em: http://www.scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302021000400400&lang=pt#B. Acesso em: 06 abr. 2023.
- SOLHA, S. T. G. *et al.* Screening, diagnosis and management of hypothyroidism in Pregnancy. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 44, n. 10, out. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/k6sc3tSFWg6KqJSG-NVzyXvQ/?lang=en>. Acesso em: 06 abr. 2023.
- RAMOS, J. G. L. *et al.* *Rotinas em obstetrícia*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2023.
- FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia clínica e terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA., 2017.
- ROSS, D. S. *Hyperthyroidism during pregnancy: treatment*. UpToDate, out. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hyperthyroidism-during-pregnancy-treatment?source=mostViewed_widget#H1. Acesso em: 06 abr. 2023.
- ROSS, D. S. *Hypothyroidism during pregnancy: clinical manifestations, diagnosis and treatment*. UpToDate, mar. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hypothyroidism-during-pregnancy-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment?search=hypothyroidism%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 06 abr. 2023.
- BATISTUZZO, A.; RIBEIRO, M. O. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, São Paulo: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, v. 64, n. 1, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aem/a/Rjwh3g4fW6YxnqhKpHTMMSJ/?lang=en#>. Acesso em: 07 abr. 2023.
- ROSS, D. S.; COOPER, D. S.; LOCKWOOD, C. J. *Overview of thyroid disease and pregnancy*. UpToDate, mar. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-disease-and-pregnancy?source=mostViewed_widget. Acesso em: 16 abr. 2023.

Gabarito

Capítulo 1

1-C; 2-B; 3-D; 4-A

Capítulo 2

1-E; 2-B; 3-B; 4-C

Capítulo 3

1-D; 2-B; 3-C; 4-D

Capítulo 4

1-B; 2-C; 3-A; 4-B

Capítulo 5

1-C; 2-B; 3-C; 4-B

Capítulo 6

1-B; 2-D; 3-C; 4-A

Capítulo 7

1-C; 2-D; 3-D; 4-D

Capítulo 8

1-C; 2-D; 3-D; 4-B

Capítulo 9

1-B; 2-C; 3-B; 4-A

Capítulo 10

1-B; 2-D; 3-A; 4-A

Capítulo 11

1-B; 2-A; 3-C; 4-D

Capítulo 12

1-B; 2-D; 3-D; 4-B

Capítulo 13

1-B; 2-C; 3-A; 4-C

Capítulo 14

1-D; 2-E; 3-B; 4-E

Capítulo 15

1-B; 2-D; 3-C; 4-D

Capítulo 16

1-B; 2-A; 3-D; 4-B

Sobre os autores

Amanda Delai Bortolini - Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 181972@upf.br

Anna Laura Ribeiro Ribas - Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 177193@upf.br

Gabriela Hoffmann - Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 196547@upf.br

Gabriela Tagliapietra Hartmann - Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 189203@upf.br

Giovana Rugeri - Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 186546@upf.br

Grazieli Sassi - Graduada em Medicina pela Universidade de Passo Fundo (2009). Tem título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia (2013). Pós-graduada em Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia (2013). Pós-graduada em Videohisteroscopia pela FELUMA (2014). Tem título de especialista em Medicina de Tráfego (2014). Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. Preceptora da Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital São Vicente de Paulo. E-mail: grazisassi@upf.br

Isabeli Miozzo Petry - Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 191524@upf.br

Luciano de Oliveira Siqueira – Graduado em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal de Santa Maria (1997). Especialista em análises clínicas e toxicológicas pela Universidade Federal de Santa Maria (1999). Tem título de proficiência em laboratório de hematologia clínica emitido pela Sociedade Brasileira de Hematologia. Mestre em Ciências Biológicas (Bioquímica Toxicológica) pela Universidade Federal de Santa Maria (2002). Doutor em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2009). MBA em gestão estratégica e inovação em negócios pela Universidade de Passo Fundo (2017). E-mail: luciano@upf.br

Luíza Ramos Colpo – Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 191428@upf.br

Maria Clara Tonini Pagliarin – Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 181972@upf.br

Maria Eduarda Andres – Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 193754@upf.br

Maria Eduarda Dupond Kindel – Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 186020@upf.br

Nathália Lorenzoni Costa – Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 182090@upf.br

Nathalia Strapazzon Mulinari – Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 182225@upf.br

Rafaella Noronha Garzella – Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 184485@upf.br

Raquel Wohlenberg - Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 182023@upf.br

Silvane Nenê Portela - Graduada em Medicina pela Universidade de Passo Fundo (1996), com residência médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital São Vicente de Paulo (1996-1999). Tem título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia (TEGO-1999) e habilitação - Advanced Life Support in Obstetrics Course - American Academy of Family Physicians (ALSO, 2001). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (2012). Especialista em Docência na Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2015). Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul. Supervisora do Internato Médico de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal da Fronteira Sul - Hospital São Vicente de Paulo. Preceptora da Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital São Vicente de Paulo. E-mail: portela@upf.br

Tayná Nicole Dietzmann - Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 182393@upf.br

Valéria Tessaro Grandi - Acadêmica de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 193989@upf.br

ISBN 978-65-5607-063-6



9 786556 070636


UPF | EDITORA