

Overdose medicamentosa na gestação: uma revisão bibliográfica

Drug overdose in pregnancy: a literature review

DOI:10.34117/bjdv7n10-283

Recebimento dos originais: 21/09/2021

Aceitação para publicação: 21/10/2021

Bruna Lazzari Araldi

Superior incompleto

Instituição: Universidade Cesumar (Unicesumar)

Endereço: Rua Men de Sá, 1869, Vila Bosque, CEP: 87.005-010, Maringá-PR

E-mail: bruna7lazzari@gmail.com

Monandra Caroline Silvério

Superior incompleto

Instituição: Universidade Cesumar (Unicesumar)

Endereço: Av. Guedner, 1571, Zona 08, CEP: 87.050-390, Maringá-PR

E-mail: monandracaroline@hotmail.com

Emilene Dias Fiuza Ferreira

Doutorado em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Cesumar (Unicesumar)

Endereço: Rua avenida Senador Petronio Portela 436

E-mail: emilene.ferreira@docentes.unicesumar.edu.br

RESUMO

A overdose de medicamentos vem ganhando espaço no cenário das discussões em saúde devido sua incidência crescente. Tal tema, de relevância incontestável, deve ser pauta nas questões de saúde pública, visto as inúmeras repercussões clínicas envolvidas com o abuso de medicamentos durante a gestação, que afetam ambos mãe e feto. Esse trabalho tem como finalidade esclarecer, atualizar, unir informações e abordar de maneira clara e objetiva acerca do assunto overdose medicamentosa durante a gestação. Temática de extrema importância dentro da área da saúde, porém, com pouco material que traga todas as informações compiladas de forma simples e de fácil entendimento. O método utilizado para realização desse projeto foi uma revisão bibliográfica com informações atualizadas e estudos recentes acerca do assunto publicados em bases de dados *Scielo*, *Pubmed*, *Up to Date* e *google* acadêmico. A dose acima do que é permitido e tolerado pelo organismo é muito comum dentro da comunidade, principalmente, dentre as pessoas que possuem menos informações, esse trabalho visa também levar conhecimento a respeito do assunto para diminuir a desinformação e proporcionar um período gestacional menos conturbado tanto para a gestante, que terá uma noção breve sobre o assunto, quanto para o médico, diminuindo as chances de iatrogenia.

Palavras-chave: Overdose, Medicamentos, Gestação.

ABSTRACT

Overdose of medications has been gaining space in the scenario of health discussions due to its increasing incidence. This theme, of undeniable relevance, must be on the agenda of public health issues, given the numerous clinical repercussions involved with the abuse of medications during pregnancy, which affect both mother and fetus. This work aims to clarify, update, gather information and address the subject of drug overdose during pregnancy in a clear and objective manner. Extremely important theme within the health area, however, with little material that brings all the information compiled in a simple and easy-to-understand manner. The method used to carry out this project was a literature review with updated information and recent studies on the subject published in Scielo, Pubmed, Up to Date and academic google databases. The dose above what is allowed and tolerated by the body is very common within the community, especially among people who have less information, this work also aims to bring knowledge about the subject to reduce misinformation and provide a less troubled gestational period. for the pregnant woman, who will have a brief notion about the subject, as for the doctor to commit less iatrogenics.

Keywords: Overdose, medications, pregnancy.

1 INTRODUÇÃO

O termo overdose infere na exposição do organismo à uma dose excessiva de qualquer substância. Quadros de overdose medicamentosa englobam situações em que tal exposição excessiva se dá por um medicamento. Dosagens excessivas de substâncias podem ou não causar intoxicação, assim, os efeitos colaterais associados podem ou não estarem presentes (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Assim, o uso de medicamentos exige cuidado e atenção durante seu manejo, sendo tal enfoque extremamente relevante durante a gestação. Tal período de nove meses, almejado e vislumbrado por grande número de mulheres, pode exigir o uso de medicações, sendo estas tanto para melhora do desenvolvimento fetal e materno – como ocorre no uso de sulfato ferroso – quanto para correção de possíveis intercorrências. Entretanto, os cenários gravídicos exigem criteriosa individualidade acerca da prescrição medicamentosa, visto os possíveis danos fetais (CHANG, 2020).

Tal criteriosidade se respalda não só pela interferência da saúde materna no desenvolvimento fetal de forma direta, mas também pela passagem de alguns medicamentos pela barreira placentária, fato desconhecido por muitas gestantes e que pode intervir no desenvolvimento normal dos bebês (MORO, 2017).

As estimativas de gestantes expostas à pelo menos um medicamento durante a gestação permeiam taxas de 83,8% a 97,6% - altíssimas e possivelmente preocupantes (RIBEIRO, 2013).

Considerando que o uso errôneo de medicamentos pode afetar drasticamente o organismo materno e o desenvolvimento fetal, torna-se imprescindível a discussão e o esclarecimento de tais situações para toda a classe médica e populacional, visando à diminuição de tais ocorrências. A automedicação é um cenário recorrente durante o período gestacional, seja por falta de acesso a recursos ou pela própria desinformação frente ao assunto, e tem implicado em diversas consequências maternas e fetais. Logo, como forma de buscar diminuir esse cenário, teve-se a ideia de reunir informações precisas, concretas, atualizadas e de fácil compreensão em um único material para que o conhecimento seja mais bem difundido e, dessa forma, o cenário atual tenha mudanças positivamente.

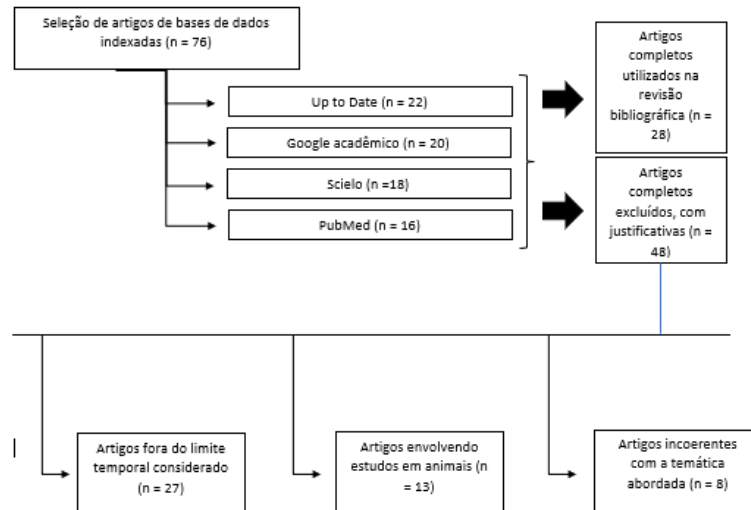
2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática relacionada à overdose de medicamentos durante a gestação. A pesquisa foi feita buscando estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises publicados em inglês e português.

As palavras-chave utilizadas foram “*drugs*”, *OR/AND* “*medications*” *OR/AND* “*pregnant*”. Foram usados como filtros: *clinical trials*, *systematic review* e *meta-analysis* em humanos, texto completo.

Inicialmente, na busca geral foram encontrados 65 artigos, sendo 16 trabalhos do PubMed, 14 trabalhos do Scielo, 21 trabalhos do Up toDate, 14 trabalhos do Google acadêmico. Foi utilizado como filtro: estudos em humanos e estudos publicados no período de 2010 a 2021. Ao fim, foram lidos na íntegra e analisados 33 trabalhos, os quais foram diretamente citados no corpo do artigo. Foi utilizado como referência livros de Farmacologia. A Figura 1 resume, de acordo com o fluxograma, a quantificação dessa seleção.

Figura 1. Fluxograma para seleção dos artigos



3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 AUTOMEDICAÇÃO E OVERDOSE DE MEDICAMENTOS

Os medicamentos são peça chave na prevenção e no tratamento de doenças e na melhora da qualidade de vida global. Entretanto, apesar de tamanha notoriedade, seu uso indiscriminado, abusivo ou além dos espectros recomendados pode resultar em prejuízos e riscos à vida. Assim, a prática da automedicação – definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como seleção e uso de medicamentos para tratar sintomas e doenças autorreferidas sem o aconselhamento do profissional de saúde qualificado para determinada função, sendo considerada etapa do autocuidado é preocupante e exigível de discussão, visto a facilidade de acesso aos medicamentos na realidade atual e seus potenciais riscos à saúde (DOMINGUES et al., 2017).

A automedicação apresenta incidência elevada mundialmente, corroborando, o Brasil, com uma prevalência de 16,1% neste cenário. Tal fenômeno é mais comum em mulheres, entre os 20 e 39 anos, de raça indígena ou amarela, com escolaridade igual ou superior à 12 anos, procedentes do Nordeste, constando com uma ou mais doenças crônicas e que necessitaram de hospitalização uma ou mais vezes no último ano (ARRAIS et al., 2016).

Assim, o hábito de automedicação pode englobar diversos riscos à saúde, tais como interações medicamentosas, intoxicações, ofuscamento de doenças e morte, sendo considerada um importante problema de saúde pública. Essa preocupação é magnificada englobando-se gestantes, visto o risco pessoal somado ao aplicado ao feto, devido à permeabilidade placentária que pode permitir toxicidade medicamentosa fetal.

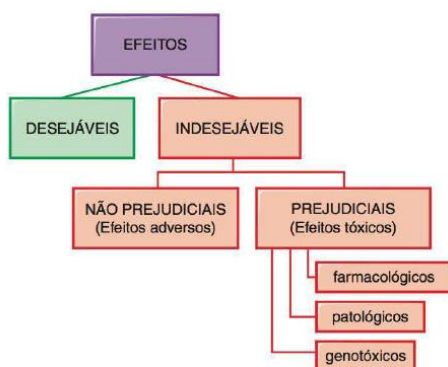
Inconvenientemente, a automedicação é comum entre as mulheres grávidas, fato constatado por Silva e colaboradores (2021).

De acordo com Silva e colaboradores (2021) evidenciaram que as adequadas recomendações durante o pré-natal reduzem a incidência de automedicação, visto o entendimento dos potenciais riscos fetais, como anormalidades congênitas, abortamentos e partos prematuros decorrentes de efeitos farmacológicos adversos ou tóxicos. Fica nítido então a importância de um pré-natal correto e elucidativo.

Tratando-se de farmacologia, um mesmo medicamento pode produzir diversos efeitos, sendo geralmente apenas um desejado como objetivo para o tratamento de alguma respectiva patologia. Os demais efeitos, considerados efeitos indesejáveis dos fármacos, podem ser classificados como adversos – incomodativos, mas não prejudiciais – ou tóxicos, portanto deletérios (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Goodman & Gilman (2012) ainda afirmam que os efeitos tóxicos dos fármacos podem ser classificados como farmacológicos patológicos ou genotóxicos (figura 2). Comumente, a concentração do fármaco e o tempo de sua permanência no organismo se relacionam diretamente com a incidência e gravidade da toxicidade de tal substância, sendo tais efeitos dose-dependentes. Além dos efeitos tóxicos, substâncias medicamentosas ainda podem causar reações alérgicas, reações idiossincráticas e interações fármaco-fármaco.

Figura 2 – Espectro dos efeitos dos fármacos.



FONTE: GOODMAN & GILMAN (2012, p. 75).

Os efeitos prejudiciais ou tóxicos de um medicamento no espectro farmacológico incluem os efeitos já esperados de um fármaco, porém em maiores proporções, devido seu uso em dose excessiva ou em dose recomendada quando em interação com outros fatores interferentes. Os efeitos patológicos, por sua vez, englobam efeitos não esperados

naturalmente do fármaco, mas visíveis mediante uso aquém do recomendado de tal substância. Efeitos genotóxicos, por sua vez, incluem efeitos lesivos ao DNA, podendo ser mutagênicos ou carcinogênicos – situações presentes principalmente com os fármacos quimioterápicos quando em overdose (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Os efeitos tóxicos de um medicamento ainda podem ser classificados como efeitos de toxicidade aguda, desenvolvidos em minutos ou horas mediante exposição única ao fármaco, ou efeitos de toxicidade crônica, decorrentes de longo período de uso de um medicamento (GOLAN et al., 2014).

Golan e colaboradores (2014) explicam a sobredosagem de um fármaco que pode desencadear uma morte celular programada, nomeada apoptose e caracterizada por uma autodestruição coordenada envolvendo diversas proteínas específicas, ou uma morte celular descontrolada, caracterizada por digestão enzimática, desnaturação proteica e rompimento membranoso – mecanismo de necrose celular. O mecanismo apoptótico pode ser benéfico quando visa a eliminação de células doentes, como as cancerígenas, visto que gera pouquíssima inflamação e destruição adjacentes. A necrose, por sua vez, pela perda do controle celular, gera inflamação e possível destruição dos tecidos próximos, sendo prejudicial ao sistema.

Considerando tais possíveis lesões celulares, a overdose medicamentosa pode desencadear toxicidade imunológica, hepática, renal, neurológica, cardiovascular, pulmonar, carcinogênica e teratogênica, dependendo das ações específicas de cada medicamento (GOLAN et al., 2014).

Como elucidado anteriormente, as consequências fetais por uso materno de medicamentos durante o período gravídico devem-se ao transporte de substâncias pela barreira placentária. Entretanto, não só a farmacodinâmica ditará as lesões fetais, mas também a absorção, metabolização, distribuição e eliminação dos fármacos dentro do organismo – portanto, sua farmacocinética. Assim, qualquer substância capaz de induzir defeitos estruturais no feto é denominada um teratogênio, enquanto a teratogênese refere-se a tal indução em si. Substâncias teratogênicas exercerão seus efeitos deletérios dependendo da cronologia gestacional em que forem utilizadas, sendo intimamente relacionadas à fase do desenvolvimento fetal e à organogênese – formação dos órgãos e tecidos corporais que ocorre entre a terceira e oitava semana embrionária nos seres humanos. Assim, qualquer exposição teratogênica nas primeiras três semanas gestacionais provavelmente culminará em morte do embrião e aborto espontâneo, enquanto exposições tóxicas a partir da terceira semana irão acarretar em disfunções

sistêmicas de crescimento e maturação, livrando, porém, o plano básico de desenvolvimento corpóreo (GOLAN et al., 2014).

É indubitável, em razão disso, que toda e qualquer medicação usada durante o período gestacional deve ser criteriosa e individualmente avaliada, contrabalanceando-se os riscos e benefícios de tal uso (COSTA; COELHO; SANTOS, 2017).

Por fim, o acompanhamento pré-natal com equipe multidisciplinar também é benéfico às gestantes em comparação ao mesmo com atendimento por uma única profissão. As chances de seguimento e adequação às recomendações são 41% maiores em gestantes acompanhadas por profissionais médicos e enfermeiros em comparação às acompanhadas exclusivamente por médicos, justificando a importância da integralidade profissional (MARQUES et al., 2021).

3.2 PRINCIPAIS MEDICAMENTOS QUE CAUSAM RISCO PARA DESENVOLVIMENTO FETAL

3.2.1 Categoria de risco na gravidez

As taxas de exposição durante a gravidez a medicamentos de risco variam de acordo com o período gestacional e a forma de coleta de dados adotada nas pesquisas. Para avaliar os riscos do uso destas medicações foram estabelecidos critérios a partir de 1979 (LUNARDI-MAIA et al., 2014).

Visando a orientação e o auxílio ao prescritor na escolha do medicamento mais adequado para a gestante, a agência americana FDA – Food and Drug Administration – classificou os medicamentos de acordo com o risco associado ao seu uso durante a gravidez. Os medicamentos, assim, são categorizados em cinco classes (A, B, C, D e X) com base na ausência ou presença de dados sobre a segurança de seu uso durante a gestação, conforme o tipo de estudo e os resultados obtidos.

Medicamentos da categoria de risco A não demonstram risco para o feto no primeiro e demais trimestre de acordo com estudos em mulheres. Medicações na categoria de risco B não demonstram risco fetal em estudos com animais, mas não há estudos no ser humano para averiguação. Na categoria de classe C enquadram-se os medicamentos que revelaram efeitos adversos ao feto em relatos com animais, não havendo estudos controlados em mulheres e animais. Tais fármacos devem ser administrados somente se o benefício justificar o potencial teratogênico. Drogas de categoria de risco D apresentam evidência positiva de risco fetal e humano, porém os benefícios do uso em gestantes podem ser aceitáveis. Por fim, medicações categorizadas como risco X revelam efeitos

deletérios sobre o feto que ultrapassam os benefícios, de acordo com estudos em animais ou seres humanos (ANVISA, 2010).

Apesar das exigências preconizadas antes do lançamento de qualquer medicamento no mercado farmacêutico restringindo o uso em gestantes, eles são consumidos por esse grupo, podendo causar problemas de insegurança à gestante ou ao seu feto. No Brasil, essas informações precisam estar descritas na bula dos medicamentos e registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual também realiza a categorização e indicação dos medicamentos nessa fase (LUNARDI-MAIA et al., 2014).

3.2.2 Medicamentos teratogênicos: o que é, o que fazem e quais são.

Qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que produza uma alteração na estrutura ou na função de descendência, quando presente durante a vida embrionária ou fetal, sendo externa ao genoma, é considerada um teratogêno ou um agente teratogênico (FEBRASGO, 2011).

O estabelecimento de quais substâncias ou medicamentos são ou não teratogênicos é uma tarefa árdua. Tal fato se justifica tanto pela dificuldade de estudos em grávidas, justamente por seus riscos potenciais, quanto pela comum baixa teratogenicidade das substâncias, ou seja, apenas uma pequena parcela dos fetos cursa com dano clínico – fato benéfico, por minimizar os danos ao conceito, mas complicador em relação à clarificação do tema (FEBRASGO, 2011).

Ademias, estudos em animais não confluem de maneira segura com a realidade vista na espécie humana tratando-se de drogas teratogênicas, não havendo boa confiabilidade em tais estudos. Por conta desses fatos, as informações sobre drogas teratogênicas estabelecem-se, na prática, grandiosamente por estudos de caso (FEBRASGO, 2011).

Assim, mesmo estimando-se que o número de substâncias químicas as quais um ser humano possa ser exposto encontra-se em aproximadamente 5 milhões, apenas mais de 30 apresentam potencial teratogênico comprovado (FEBRASGO, 2011). Por tal deficiência elucidativa, estudos epidemiológicos acerca de tal temática são essenciais, pois abrangem maior série de mulheres grávidas e permitem melhor confiabilidade informativa.

De forma geral, um teratogêno pode cursar com quatro principais possíveis danos reprodutivos. (A) perda do conceito por aborto, morte fetal tardia ou perinatal; (B)

malformações; (C) retardo do crescimento intrauterino; e (D) deficiências funcionais, incluindo-se o retardo mental. A etiologia de tais decorrências costuma ser multifatorial, somando-se fatores genéticos e ambientais. Os principais agentes químicos com risco teratogênico significativo em humanos encontram-se na figura 3.

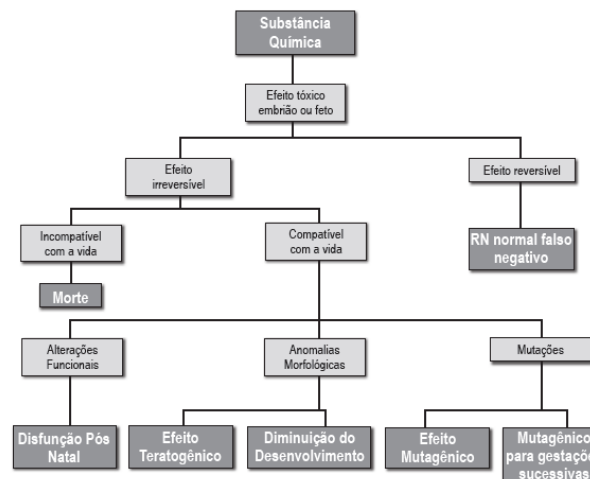
Figura 3. Agentes químicos com risco teratogênico significativo em humanos.

Ácido valproico	Fluconazol
Anti-inflamatórios inibidores da Prostaglandina Sintetase	Hormônios androgênicos
Alquilantes (ciclofosfamida/bussulfano)	Inibidores da enzima conversora da angiotensina Captopril/Enalapril
Anticoagulantes cumarínicos (varfarina)	Isotretinoína/Etretinato
Aminopterina/metotrexato	Lítio
Bifenis policlorados	Mercúrio orgânico
Carbamazepina	Misoprostol
Chumbo	Metimazol/Carbamizol
Cocaína	Propiltiouracil
Dietilestilbestrol	Talidomida
Etanol	Tetraciclina e derivados
Fenitoína	

FONTE: FEBRASGO (2011, pág. 21).

De forma geral, a resposta do conceito a determinada substância depende significativamente de seu genótipo e do estágio de desenvolvimento em que se encontra. Assim, exposições em diferentes períodos e em diferentes fetos acarretam em diferentes possíveis complicações – elucidadas na figura 4.

Figura 4. Resultados finais da exposição materna a agentes químicos durante o período de gestação



FONTE: FEBRASGO (2011, pág. 25).

Assim, compreendendo-se a variabilidade e interferência clínica do uso de medicamentos durante a gestação, o cuidado e a individualização mediante qualquer

tratamento indicado para mulheres gestantes são peças chave para um bom desenvolvimento fetal.

3.2.3 Anti-hipertensivos

3.2.3.1 Alterações hemodinâmicas na gestação

A hipertensão arterial na gravidez é um risco importante e comum nesse período, podendo se manifestar como síndrome hipertensiva específica da gravidez (SHEG), denominada pré-eclâmpsia e eclâmpsia, sendo uma das principais causas de morbimortalidade materna e fetal (DUARTE, 2019).

De acordo com a Febrasgo (2011), a gestação é um período de sobrecarga crônica de volume, na qual a hipervolemia se deve a retenção ativa de sódio e água secundária a ativação do sistema renina-angiotensina. Ao redor da quinta semana de gestação ocorre o início da expansão de volume plasmático e se mantém até aproximadamente metade do período gestacional, quando alcança quase duas vezes o volume pré-gravídico.

A pressão arterial (PA) também sofre alterações hemodinâmicas. Durante o primeiro e segundo trimestre da gestação, a PA sistólica pode tanto se manter como cair, enquanto a diastólica cai de 10 a 15 mmHg. No terceiro trimestre, os níveis pressóricos se elevam até o patamar anterior a gravidez. No decorrer do trabalho de parto, a pressão sistólica tem elevação de 15 a 20 mmHg e a diastólica 10 a 15 mmHg, essas alterações irão depender da intensidade da contração uterina associada a ansiedade, a posição da mulher e a dor do processo (FEBRASGO, 2011).

A hipertensão não fisiológica ocorre em 10% das gestações e está associado com fatores de risco como a idade mais avançada, raça negra e obesidade (FEBRASGO, 2011).

Com relação ao tratamento anti-hipertensivo na gravidez, as classes que apresentam maiores efeitos teratogênicos conhecidos são a dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e dos bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRAs), classificados como D pela FDA. Apesar de seu ótimo desempenho no controle da pressão arterial, são considerados substâncias teratogênicas do segundo ao terceiro trimestre da gravidez, tendo o seu uso contraindicado nesse período por terem casos associados à oligodrâmnio, anúria, falência renal fetal e malformações cardíacas (PINHEIROS et al., 2021).

3.2.3.1.2 Fármacos anti-hipertensivos

3.2.3.1.2.1 Agonistas α_2 adrenérgicos: metildopa e clonidina

Metildopa é um agonista α_2 -adrenérgico que age por meio de ação central, medicamento de escolha para controle pressórico na gestação pelo seu histórico de uso sem restrições e sem causar prejuízos à saúde fetal. A literatura recente defende como agente de primeira escolha, alertando apenas para a possibilidade de efeito sedativo e para contra-indicação em mulheres com história passada de depressão, pelo risco elevado de depressão pós-parto. Pode apresentar efeito rebote na sua retirada. É um anti-hipertensivo de efeito leve, não indicado para casos graves (FEBRASGO, 2011).

A clonidina possui ação no centro vasomotor do cérebro, inibindo a atividade simpática periférica, não tem associação com indução de malformações ou embriotoxicidade nas doses habituais. Hipertensão neonatal transitória foi relatada entre recém-nascidos de mães expostas a clonidina nas fases finais da gestação, mas tal complicação parece ser incomum. Surgiu dados indicando um possível excesso de hiperatividade e distúrbio do sono em crianças expostas na fase pré-natal a droga (FEBRASGO, 2011).

3.2.3.1.2.2 Antagonistas dos canais de cálcio: anlodipina, nifedipina e verapamil.

Os fármacos agem por meio do bloqueio dos canais de cálcio que leva ao relaxamento da musculatura lisa da parede arteriolar e diminuição da resistência vascular periférica. São subdivididos em: diidropirimidínicos (anlodipina, nifedipina, nitrendipina, nicardipina, felodipina, etc.) e os não diidropirimidínicos (diltiazem e verapamil).

Apesar de escassas as evidências sobre eventos adversos graves dos diidropirimidínicos durante a gestação, a nifedipina, a nicardipina e a nimodipina não são consideradas seguras para uso, pelo fato de estudos em animais demonstrarem um potencial teratogênico. Observou-se um aumento de nascimentos prematuros, o que resultou em tendência de maior ocorrência de baixo peso ao nascer no grupo tratado com bloqueadores do canal de cálcio (FEBRASGO, 2011).

Segundo a Febrasgo (2011), baseado em estudos animais experimentais, não se é esperado que anlodipina aumente o risco de anormalidades congênicas. Não há estudos controlados acerca do risco de anlodipina e seu uso em gestantes.

Não há relatos sobre a segurança de uso em humanos de representantes individuais dessa classe de medicamentos (Nifedipina), o que mantém seu uso em tratamento crônico de longa duração indefinido, apesar de serem comprovadamente eficazes em reduzir a pressão arterial materna e não apresentarem efeitos adversos em uso de curta duração. Na

tocólise, o uso de nifedipina aparenta ser seguro para mãe e para o feto, de acordo com séries de casos existentes na literatura. Uso de doses iniciais mais baixas é sugerido para evitar efeitos rápidos após a ingestão (FEBRASGO, 2011).

Estudos demonstraram que Verapamil não esteve associado a frequência maior de efeitos como anormalidades congênitas (FEBRASGO, 2011).

3.2.3.1.2.3 β -bloqueadores: Labetalol,

Agem por meio de antagonismo de receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2 , β_3) causando redução na contratilidade miocárdica, na frequência e débito cardíacos. Há também bloqueio no complexo justaglomerular, reduzindo a secreção de renina e diminuindo a produção de angiotensina II circulante, levando aos efeitos anti-hipertensivos da droga, em adição aos efeitos cardíacos. Além disso, alteram o controle do sistema nervoso simpático, sensibilidade dos barorreceptores, a função de neurônios adrenérgicos periféricos e aumento de biossíntese de prostaciclina. (FEBRASGO, 2011)

Indicado para casos de hipertensão leve a moderada durante a gestação e como eficazes em reduzir o risco de hipertensão grave e a necessidade de outros agentes anti-hipertensivos para o controle dos níveis pressóricos. Faltam dados acerca de mortalidade perinatal e prematuridade. Há uma associação de β -bloqueadores (principalmente o atenolol) com aumento de bebês pequenos para a idade gestacional e com bradicardia neonatal, porém, são estudos com pouco poder estatístico, não sendo definitivos. Nenhum dos β -bloqueadores estudados foi associado a teratogenicidade (FEBRASGO, 2011).

É uma classe de fármacos tolerada e potencialmente segura para uso durante a gestação, está classificada como classe de risco C pelo FDA. Atualmente o labetalol – β -bloqueador não seletivo, ainda indisponível no Brasil -, tem estado dentre os fármacos favoritos para tratamento de hipertensão durante a gestação, mostrando-se eficaz e seguro (PINHEIROS et al., 2021).

Betabloqueadores tem a vantagem de evitar proteinúria, assim como na rapidez e na eficiência do controle da pressão arterial, possuindo efeito benéfico na função renal, causa menos efeitos adversos do que outros medicamentos como a metildopa (FEBRASGO, 2011).

Evidências demonstram que o atenolol tem efeitos adversos na hemodinâmica fetal e uteroplacentária, assim como no crescimento fetal. (FEBRASGO, 2011).

Em relação ao fármaco propranolol não há eficácia estabelecida no controle da hipertensão durante a gestação, existindo relatos de baixo peso ao nascer associado a seu

uso. Em estudos não houve ligação com teratogenicidade. A exposição do fármaco no período final da gestação vem sendo associada a apneia, dificuldade respiratória, bradicardia e hipoglicemia neonatal. Quando está associado com hidralazina reduz a incidência de retardo no crescimento intrauterino (FEBRASGO, 2011).

Já o fármaco Metoprolol esteve associado ao baixo peso ao nascer, apresenta redução significativa de pressão arterial diastólica e da frequência cardíaca tanto materna quanto fetal. A exposição ao fármaco não produziu sinais de bloqueio β -adrenérgico nos recém-nascidos, entretanto, não melhorou o curso clínico da gravidez e não reduziu a incidência de pré-eclâmpsia. Sem comprovação sobre restrição de crescimento intrauterino com o uso de metoprolol (FEBRASGO, 2011).

3.2.3.1.2.4 Vasodilatador direto: HIDRALAZINA

A hidralazina é um vasodilatador direto, promove relaxamento na camada muscular lisa arteriolar. Usado há muitos anos como droga de escolha no tratamento de hipertensão grave no período gestacional, porém, seus efeitos adversos mimetizam os sintomas de pré-eclâmpsia em deterioração, podendo confundir o diagnóstico. Em estudos demonstrou que a hidralazina tinha tendência a melhores resultados que o β -bloqueador em termos reduzir a persistência de níveis pressóricos elevados, contudo, tinha pior desempenho que os bloqueadores de cálcio (FEBRASGO, 2011).

A hidralazina esteve mais associada à hipotensão materna, cesarianas, ruptura placentária, oligúria materna, efeitos adversos na frequência cardíaca fetal e pior escore de Apgar no primeiro minuto. Outro ponto é que a hidralazina apresenta menos efeitos colaterais maternos e menos bradicardia neonatal que o labetalol. (FEBRASGO, 2011).

3.2.3.1.2.5 IECAs

Inibem a conversão de angiotensina I em angiotensina II. Seu uso está contraindicado no período gestacional, estando associado a fetotoxicidade. No terceiro trimestre encontra-se o maior risco ao feto, principalmente para os seguintes desfechos: oligodrâmnio, persistência do ducto arterioso, restrição do crescimento intrauterino, hipoplasia pulmonar, hipocalvária (ossificação incompleta do crânio fetal), displasia tubular renal fetal e insuficiência renal neonatal. Esses achados estão relacionados a ocorrência de uma isquemia parcial resultante de hipotensão materna e redução do fluxo sanguíneo fetoplacentário subsequente (FEBRASGO, 2011).

3.2.3.1.2.6 Antagonistas dos receptores da angiotensina II

Seu uso é geralmente indicado quando tem contraindicações ou intolerância aos inibidores da ECA, os antagonistas dos receptores da angiotensina II têm ação similar no metabolismo renal fetal e suspeitava-se que causavam as mesmas lesões fetais que os inibidores. Seu risco de anormalidades fetais também aumenta durante o uso no terceiro trimestre. A recomendação é de suspensão de seu uso durante a gestação ou até naquelas mulheres que estiverem planejando engravidar (FEBRASGO, 2011).

3.2.3.1.2.7 Diuréticos

São as drogas mais usadas no controle de pressão arterial, pelo seu mecanismo inicial de redução de volume e, cronicamente, pela associação com a resistência vascular periférica. Por falta de dados o seu uso durante a gestação ainda é controverso pelos possíveis efeitos teratogênicos em humanos (FEBRASGO, 2011).

Em estudos, a hidroclorotiazida não se mostrou associado a anomalia fetais. Ultrapassa a barreira placentária e está associado a trombocitopenia neonatal, sangramento e distúrbios hidroeletrólíticos. Suspeita-se que possam causar hiperglicemia materna, reduzir a perfusão placentária e, por isso, seu uso não é recomendado durante a gestação, exceto as pacientes que já faziam o uso crônico dessa droga até engravidarem. Nesse caso deve ser feito o uso com doses baixas e os níveis de potássio sérico devem ser monitorizados. Tanto os tiazídicos quanto a furosemida constituem o melhor tratamento para insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar durante a gravidez (FEBRASGO, 2011).

A furosemida é um diurético de alça que é utilizado na gestação apenas em casos de insuficiência cardíaca congestiva e em alguns casos de insuficiência renal crônica, pelo fato de diuréticos poderem causar hipovolemia e prejudicar a perfusão placentária, com efeitos adversos subsequentes para a saúde do feto. É classificada pela FDA como droga classe C (FEBRASGO, 2011).

A espironolactona é um antagonista da ação da aldosterona. Seu uso não é indicado por possuir efeitos androgênicos e ter mostrado feminilização de espécimes masculinos (FEBRASGO, 2011). A amilorida é classificada um diurético poupador de potássio, geralmente associado aos tiazídicos para evitar hipocalemia (FEBRASGO, 2011).

O tratamento anti-hipertensivo durante a gestação tem como principais objetivos proteger a gestante de acidentes vasculares e diminuir a morbimortalidade. As gestantes

com hipertensão de longa data de grau leve a moderado e aquelas com hipertensão secundária devem ser tratadas com anti-hipertensivos para que continuem normotensas (PINHEIROS et al., 2021).

3.2.4 Anticonvulsivantes

A epilepsia é uma doença neurológica crônica, de etiologia diversa caracterizada por mais de uma crise convulsiva que ocorrem por descargas elétricas em uma parte ou em todo o cérebro, estas crises podem ir desde episódios muito breves de ausência ou contrações musculares até crises prolongadas e graves que afetam pessoas de todas as idades. Essa situação pode ter consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais, prejudicando diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado (ARAÚJO, 2017).

Mulheres com epilepsia que engravidam, na grande maioria das vezes, terão uma gravidez sem complicações, gerando crianças normais. Contudo, o risco de que convulsões e drogas anticonvulsivantes possam prejudicar o embrião é, de fato, uma preocupação. Os efeitos adversos que esses fármacos podem proporcionar são: crescimento intrauterino restrito, dismorfias, malformações e atraso no desenvolvimento pós-natal (ARAÚJO, 2017).

Estudos demonstraram um aumento de 2 a 3 vezes maior em defeitos congênitos de mulheres expostas. A estratégia de tratamento atual baseia-se no fato que convulsões são mais prejudiciais à mãe e ao feto do que os próprios medicamentos, podendo causar abortamento, hemorragia intracraniana fetal, prematuridade ou outras consequências deletérias (ARAÚJO, 2017)

Preconiza-se: estabelecer o tratamento antes da concepção; utilizar monoterapia; escolher a terapia mais efetiva para o tipo de epilepsia; se utilize a menor dose efetiva (FEBRASGO, 2011).

A determinação do tipo específico de crise e da síndrome epiléptica do paciente é importante, uma vez que os mecanismos das crises diferem para cada situação em propagação e geração, e os fármacos agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis ao tratamento. Conquanto, ainda que se faça um tratamento adequado é possível que não ocorra um controle satisfatório das crises com os anticonvulsivantes disponíveis (ARAÚJO, 2017).

3.2.4.1 Anticonvulsivantes clássicos.

A fenitoína se mostra eficaz em todos os tipos de convulsões parciais e tônico-clônicas, mas não nas crises de ausência. É uma das drogas anticonvulsivantes com maior risco para malformações congênitas e está entre as drogas com maior potencial teratogênico, quando utilizada em politerapia. Está associada a um padrão de malformações chamado síndrome da fenitoína fetal (SFF), que se caracteriza por dismorfias faciais (hipertelorismo, microftalmia, pregas epicânticas, ptose palpebral, orelhas anormais e com implantação baixa, fendas labial e palatina) e dois dos seguintes achados: restrição de crescimento pré ou pós-natal, retardo mental, hipoplasia ungueal e de falanges distais e malformações maiores (FEBRASGO, 2011).

Recém-nascidos expostos à fenitoína na vida intrauterina podem apresentar hipoprotrombinemia e hemorragia por deficiência de vitamina K. A administração de vitamina K intramuscular nos neonatos pode prevenir essa complicação (FEBRASGO, 2011).

A carbamazepina é considerado o medicamento de escolha para convulsões parciais e tônico-clônicas, além de ter bom efeito como estabilizador do humor. A carbamazepina está associada a um risco de 1% para defeitos de fechamento de tubo neural, como meningomielocele e espinha bífida. Por isso, é necessário que mulheres em tratamento com carbamazepina façam suplementação com ácido fólico, a fim de prevenir a ocorrência de defeitos no tubo neural (DFTN). Entre os anticonvulsivantes é o que apresenta menor risco de malformações maiores. Acredita-se que essa medicação não está associada a retardo mental ou comprometimento neurocomportamental, é tida como medicamento de escolha em monoterapia para controle a epilepsia na gestação (FEBRASGO, 2011).

Ainda de acordo com a Febrasgo (2011), o ácido valpróico é um anticonvulsivante eficaz no tratamento das crises de ausência, mioclônicas, parciais e tônico-clônicas. Apresenta um risco de 3% para DFTN principalmente espinha bífida com meningomielocele. Em alguns estudos a taxa de malformações chega a ser 9,7%.

Defeitos no SNC, microcefalia, anomalias cardíacas e faciais e retardo mental também estão associados ao uso do fármaco (FEBRASGO, 2011).

Estudos identificaram o valproato como fármaco de maior risco potencial teratogênico entre a classe de anticonvulsivantes. Esse risco está associado ao uso de doses acima de 800-1.000 mg/dia. Há também evidências que crianças que foram expostas a esse fármaco intrauteramente apresentam maior dificuldade de aprendizagem na escola, além de possuírem menor QI verbal. Sugere-se evitar o valproato como tratamento de primeira linha para epilepsia em mulheres em idade fértil (FEBRASGO, 2011).

O fenobarbital é eficaz nas convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais, pode também ser usado como sedativo ou hipnótico. Sua eficácia somada a baixa toxicidade e baixo custo fazem dele um importante agente para esses tipos de epilepsia. Porém, tem sua utilização reduzida como agente primário por possuir efeitos sedativos e tendência a alterar comportamento (FEBRASGO, 2011).

Assim como a fenitoína, o fenobarbital também mostrou hipoprotrombinemia como hemorragia em recém-nascidos, sendo a vitamina K eficiente no tratamento ou na profilaxia desses desfechos (FEBRASGO, 2011).

A trimetadiona (droga antiausência) tem o uso fortemente contraindicado devido à sua associação com um quadro muito grave. Possui a síndrome de trimetadiona fetal (STF) que corresponde ao padrão de malformações, consiste em restrição de crescimento pré e pós-natal, anomalias cardíacas, retardo mental, microcefalia, ptose palpebral, sobrelanceias em forma de V, prega epicântica, estrabismo, orelhas displásicas e com baixa implantação, fendas labial e palatina, dentes irregulares, prega simiesca e anomalias renais. Possui uma estimativa de risco da STF de até 83% e o risco de morte neonatal ou na infância chega a 30%. Ademais, existe um risco maior de complicações perinatais. (FEBRASGO, 2011).

De acordo com a Febrasgo (2011) a etossuximida forma a base do tratamento de epilepsia generalizadas do tipo ausência junto com o ácido valpróico. O primeiro fármaco mostrou-se teratogênico em vários modelos animais, promovendo anomalias de esqueleto, SNC, olhos e membros. Possui estudos escassos principalmente pelo fato de as síndromes de ausência serem mais comuns na infância do que na vida adulta. Ainda que seus riscos não estejam bem elucidados, esse medicamento é o tratamento de escolha para crises do tipo ausência durante a gestação.

3.2.4.2 Novos anticonvulsivantes

Análise de estudos observou que, comparadas a população normal, mulheres recebendo tratamento com oxcarbazepina em monoterapia não parecem ter risco aumentado de malformações (FEBRASGO, 2011).

A gabapentina é utilizada para convulsões parciais com ou sem generalização secundária, dores neuropáticas e tratamento bipolar. Faltam estudos controlados sobre sua segurança na gestação (FEBRASGO, 2011).

Em relação ao topiramato, ainda não há estudos publicados sobre o potencial teratogênico dessa droga (FEBRASGO, 2011).

O Levetiracetam possui eficácia no tratamento de convulsões parciais refratárias, porém, são escassos os dados sobre a sua segurança durante a gestação. Em 3 relatos de casos de gestantes expostas durante toda a gravidez à monoterapia com levetiracetam

indicou desfechos favoráveis, não sendo observadas malformações ou alterações neurocomportamentais (FEBRASGO, 2011).

3.2.4.3 Outros fármacos com atividade anticonvulsivante

A primidona, se trata de um desoxibarbítico eficaz nas convulsões tônico-clônicas generalizadas e convulsões parciais simples e complexas. Este fármaco quando metabolizado se transforma em fenobarbital, podendo, no entanto, controlar crises refratárias a este último. Existem alguns relatos de caso de ocorrência de uma síndrome semelhante à da fenitoína fetal em fetos de gestantes expostas a monoterapia de primidona. (FEBRASGO, 2011).

Recomenda-se cautela com o uso dessa medicação na gestação, além do seu possível potencial teratogênico, ela pode ocasionar síndrome de abstinência e distúrbio de coagulação no recém-nascido, semelhantemente ao que ocorre com o fenobarbital (FEBRASGO, 2011).

De acordo com Febrasgo (2011), sugere-se que a acetazolamida tenha seu uso durante a gestação seguro, ainda que pouco frequente devido a sua eficácia reduzida e rápida indução de tolerância aos efeitos do fármaco.

Tem-se que a politerapia estaria associada ao aumento na taxa de malformações congênitas, anomalias cardiovasculares e microcefalia, em comparação a mulheres sem epilepsia. Mesmo com estudos inconclusivos sobre o risco das convulsões se opta por tratar a mãe (FEBRASGO, 2011).

Gravidas com epilepsia não apresentam risco elevado de complicações obstétricas, desde que estejam corretamente acompanhadas, avaliadas e medicadas durante o período pré-concepcional, na gravidez e parto (FEBRASGO, 2011).

Vale ressaltar sobre a interferência de diversos anticonvulsivantes acerca da vitamina K e quanto ao seu antagonismo ao ácido fólico. É recomendado suplementação de ácido fólico (4 mg/dia) pré-concepcional e utilização de vitamina K (10 mg/dia/VO) no final da gestação. Além disso, importante monitorizar o tratamento e concentração sérica dos fármacos anticonvulsivantes utilizados, pois na gestação ocorre alterações na farmacocinética de diversas drogas (FEBRASGO, 2011).

Ainda está obscuro acerca de qual o melhor anticonvulsivante e como dosá-lo, quais as medidas para diminuir os riscos maternos e fetais, porém, prioriza-se a monoterapia e a carbamazepina é o fármaco de escolha. Com o tratamento adequado mais de 90% das mulheres terão filhos normais. Por fim, lembrar que é necessário controle

ultrassonográfico em gestantes que fazem uso de antiepilépticos para que se possa descartar a possibilidade de malformações tais como defeitos do tubo neural (FEBRASGO, 2011).

3.2.5 Opioides

Os opioides chegam ao feto por meio de duas formas a direta, via transferência placentária ou indiretamente por alteração do tônus uterino (KRAYCHETE, 2014).

O abuso de opioides durante a gestação estão relacionados com trabalho de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, apresentação pélvica, hemorragia anteparto, pré-eclâmpsia, anemia, irritabilidade uterina e infecções (HIV, hepatite, endocardite bacteriana, sífilis). Devido a hiperexcitabilidade do miométrio pode estar relacionado com a prematuridade e o trabalho de parto reduzido. Existe uma clara relação entre aumento na frequência de infecções durante a gravidez e a quantidade de opioide utilizado pela mãe nesta fase, principalmente a heroína (KRAYCHETE, 2014).

Os principais achados são baixo peso ao nascimento, prematuridade e restrição de crescimento intrauterino, além de depressão perinatal ou asfixia. Existe uma síndrome de abstinência ao opioide por parte do recém-nascido que conta com sudorese, hiperirritabilidade, hipertonicidade, resposta exagerada a estímulos e, mais raramente, crises convulsivas. Pode ocorrer fraca sucção e deglutição descoordenada que levam a diminuição da alimentação, desidratação, alteração de eletrólitos e ganho de peso reduzido. Ainda no que confere o período neonatal, essas crianças podem apresentar pobre resposta a estímulos visuais e auditivos bem como padrões de interação adequados (FEBRASGO, 2011).

Antes de prescrever opioides para seus pacientes, deve-se garantir que esse fármaco está sendo indicado adequadamente, além de discutir os riscos e benefícios do seu uso e rever os objetivos do tratamento (MARTINEZ, 2017).

3.2.6 Antipsicóticos

Goodman & Gilman (2012) caracterizam a psicose como um senso distorcido ou inexistente da realidade, sendo considerada um sintoma de doenças mentais. Os transtornos psicóticos, assim como os ansiosos, abrangem uma gama de patologias com sintomatologias semelhante.

Pacientes com transtornos psicóticos podem cursar com sintomas positivos, como alucinações, delírios, discurso desorganizado e comportamento desorganizado ou

agitado; sintomas negativos, como apatia, embotamento afetivo e isolamento social; e *déficits* cognitivos, principalmente de memória de trabalho, velocidade de processamento, cognição social e resolução de problemas (KAPLAN, 2017).

Lavonas (2020) aborda os medicamentos antipsicóticos como podendo ser divididos em típicos ou atípicos. Os enquadrados na classe dos típicos, sendo antagonistas dos receptores de dopamina, apresentam potencialidade de uso relacionada à capacidade de ligação ao receptor D2. São considerados medicamentos de segunda linha em benefício, comparando-se aos atípicos, pois pioram os sintomas negativos da esquizofrenia ao agirem em receptores D2 nas regiões mesocorticais. Além de tal desvantagem, apresentam efeito em diversos receptores, como muscarínicos, adrenérgicos e histamínicos, acarretando em boca seca, constipação, retenção urinária, hipotensão ortostática, taquicardia e sedação. Devido a ação concomitante em D2 e M1, podem ainda acarretar em síndromes extrapiramidais agudas – caracterizadas por distonias e acatísias.

Visando-se redução de tais colateralidades, desenvolveram-se os chamados antipsicóticos atípicos, medicamentos capazes de melhorar tanto os sintomas positivos quanto os negativos da esquizofrenia, ainda acarretando em sintomas extrapiramidais mínimos. Tal classe age ainda antagonizando D2, porém com menor afinidade e potência de ligação, apresentando certa seletividade para regiões mesolímbicas – agindo nos sintomas positivos – em decadência de regiões nigroestriatais e mesocorticais – diminuindo sintomas extrapiramidais e *déficits* cognitivos (KAPITANYAN; SU, 2019).

Segundo Kaplan (2017) pacientes esquizofrênicas apresentam aumento na taxa de fertilidade nos últimos anos, devido sua desinstitucionalização, mas que também uma maior quantidade de gestações não planejadas é vista neste grupo.

Além da falta de planejamento, uma maior ocorrência de filhos com baixo peso e condições precárias no período neonatal são observadas em mulheres com esquizofrenia, com aumento de nascimentos prematuros e bebês pequenos para a idade gestacional (FEBRASGO, 2011).

Os antipsicóticos típicos, apesar de sua gama colateral, não demonstram teratogenicidade ao feto, podendo, entretanto, serem associados com sintomas extrapiramidais e atraso do desenvolvimento psicomotor, quando mães em uso de altas doses durante a gestação e lactação, respectivamente. O haloperidol é o medicamento de escolha nestas situações, pelo menor efeito em receptores diversos. Por outro lado, pela relativa contemporaneidade dos atípicos, apesar de serem primeira linha para o tratamento

da esquizofrenia de forma geral, não são recomendados na gestação, devido a falta de estudos sobre sua segurança ou potenciais efeitos teratogênicos. Por hora, sabe-se que exposições ocasionais durante a gestação não acarretam em maiores malformações, porém não devem ser encorajados, preferindo-se, de fato, o haloperidol nas menores doses possíveis (FEBRASGO, 2011).

3.2.7 Antidepressivo

A variabilidade de humor é comum e natural ao ser humano, entretanto, quando tal oscilação dá-se de forma rápida entre extremos ou influencia atividades de vida diária e capacidades cognitivas e funcionais, transtornos relacionados devem ser cogitados (KAPLAN, 2017).

Além da notória prevalência mundial, 10-20% das gestantes apresentam quadros depressivos significativos que, na ausência de tratamento, se relacionam com sangramento uterino, restrição de crescimento, trabalho de parto prematuro, prematuridade, baixo peso ao nascer e abortamento, além de aumento do risco de depressão puerperal. Tais manifestações podem ser explicadas pela magnitude de ação do eixo hipotálamo hipófise adrenal durante a gestação associada à depressão (FEBRASGO, 2011).

Em relação ao uso de antidepressivos tricíclicos durante a gestação, sintomas de abstinência foram visualizados nos recém nascidos das mães usuárias de tais medicações, cursando com cólicas, cianose, irritabilidade, tremores e taquipneia, contudo, alterações teratogênicas ou defeitos congênitos ou intelectuais não foram observados. Em relação aos ISRS, a fluoxetina parece ser o medicamento de melhor prognóstico, com poucas interferências fetais e neonatais.

A paroxetina (ISRS) parece se associar a defeitos congênitos cardiovasculares, devendo ser evitada durante a gestação. O uso de tais medicamentos no terceiro trimestre de gestação apresenta provável relação com hipertensão pulmonar persistente, devendo ser evitados sempre que possível (FEBRASGO, 2011).

Os inibidores da MAO devem ser evitados no período gestacional devido ao risco de crise hipertensiva (FEBRASGO, 2011).

3.2.8 Ansiolíticos

Os transtornos de ansiedade são patologias comuns na esfera psiquiátrica e clínica geral, sendo um dos grupos mais rotineiros nas patologias psiquiátricas – 1 a cada 4 pessoas apresenta critério diagnóstico para pelo menos um transtorno de ansiedade. A incidência é maior em mulheres, com uma taxa de prevalência de 30,5%, e em status socioeconômicos mais baixos (KAPLAN, 2017).

Ainda sobre a epidemiologia, Febrasgo (2011) cita que a prevalência de doenças psiquiátricas, e conseqüentemente do uso de psicofármacos, é alta durante a gestação, com até 35% das mulheres fazendo uso de tal classe medicamentosa durante a gestação.

De forma geral, como nenhuma medicação é isenta de risco, o objetivo terapêutico na gestação é diminuir a exposição ao medicamento na menor dose possível do menor número possível de substâncias para manutenção da saúde mental (FEBRASGO, 2011).

O Manual de Teratogênese em Humanos comenta os benzodiazepínicos como as drogas mais prescritas para mulheres em idade reprodutiva. Como o GABA apresenta efeito inibitório, sua estimulação pelos benzodiazepínicos aumenta tal efeito, acarretando nas propriedades farmacológicas dessas substâncias – a citar: ansiolíticas, anticonvulsivantes, hipnóticas e relaxantes musculares (PARK; FRIEDMAN, 2020).

Apesar de seu demasiado uso, os benzodiazepínicos apresentam potencial para dependência e síndrome de abstinência em sua retirada. Seu uso crônico cursa com diminuição de receptores GABA-A e aumentando dos receptores de glutamato, com conseqüente diminuição do estado inibitório e aumento da excitabilidade neuronal glutamato-dependente, que acarretam nos sintomas de ansiedade, insônia, distúrbios do sono, irritabilidade, ataques do pânico, tremores, prejuízos de concentração, náuseas, vômitos, perda de peso, palpitações, cefaleias, dores musculares, entre outros, mediante sua retirada aguda (VOTAW et al., 2019).

O uso de benzodiazepínicos durante a gestação apresenta controversa relação com fissuras lábio palatinas, mas certa adversidade neonatal quando usados no terceiro trimestre de gestação, associando-se a sintomas de abstinência neonatal, com hipertonia, irritabilidade, hiperreflexia, inquietação, choro árduo, bradicardia, cianose, tremores de extremidades, dificuldade de sucção, apneia, vômitos, diarreia e restrição de crescimento, em poucos dias ou até três semanas do nascimento, podendo perdurar por meses. Seu uso próximo ao parto pode acarretar em síndrome Floppy baby – hipotonia, hipotermia, letargia, depressão respiratória e dificuldade alimentar (FEBRASGO, 2011).

Dessa forma, a recomendação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia é a de que a preferência seja pelos medicamentos de meia-vida curta com ausência de metabólitos ativos, como o lorazepam, reservando-se o alprazolam como segunda opção por seu potencial de abstinência e evitando-se o diazepam, pelos riscos potenciais ao recém-nascido. A buspirona também aparenta conter relação com defeitos congênitos, enquanto o zolpidem e a zopiclona não apresentam teratogenicidade estudada, devendo ser evitados devido à ausência de comprovação de sua segurança.

3.3 OVERDOSE DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL

3.3.1 Consequências clínicas relatadas na literatura causadas por uso excessivo de medicamentos durante a gravidez

A racionalidade do uso de medicamentos é considerada pela organização mundial da saúde (OMS) como sendo a adequação às necessidades clínicas individuais, em doses ideais, oferecendo menor risco e menor custo ao paciente e a sociedade (MOREIRA DE ANDRADE et al., 2014).

A utilização de fármacos durante a gestação pode causar alterações funcionais ou bioquímicas que persistem na vida pós-natal, às vezes, até a adolescência. Quanto mais precoce for seu uso na gestação mais nocivos são os efeitos, principalmente durante o período de organogênese. Para conforto médico, é necessário ponderar duas considerações principais: aliviar o sofrimento materno e não lesar o feto. É necessário pesar os benefícios terapêuticos da droga na mãe contra seu risco potencial no feto em desenvolvimento (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2011).

Um medicamento que vale atenção é o misoprostol, um análogo das prostaglandinas E1, atualmente autorizado em nosso meio para o tratamento de úlceras estomacais e lesões gastrointestinais induzidas por AINEs. A sobredosagem (overdose) e a toxicidade do misoprostol em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre causam hipertermia, alterações da consciência, hipotensão, hipertonia uterina ou polissístole, podendo levar a morte fetal (REDONDO; LUMSDEN, 2012).

No que concerne aos defeitos fetais, a falha no fechamento do tubo neural é um dos tipos mais frequentes de defeitos congênitos e apresenta uma incidência de 1-2/1.000 nascimentos. Aproximadamente 20% dos bebês afetados apresentam concomitantemente outras anomalias associadas, levando a uma sobrevida limitada. Durante a gravidez, o ácido fólico é importante para o fechamento do tubo neural, mas também para o aumento do crescimento dos glóbulos vermelhos, expansão do útero, crescimento da placenta e do

feto e para prevenção de partos prematuros. A ingestão de ácido fólico deve ser feita na quantidade adequada e no começo da gestação (primeiro trimestre), exercendo um papel protetor com mais eficácia. Um estudo que acompanhou 427 gestantes em Piracicaba, São Paulo, mostrou que 47,9% das prescrições de ácido fólico estava acima da dose diária recomendada (ROSA, 2017).

Por conseguinte, a automedicação ou a prescrição médica associada ao uso irracional na gravidez deve ser considerada um problema de saúde pública (ANDRADE, 2019).

Acredita-se que o ser humano possa estar exposto a 5 milhões de substâncias químicas, mas apenas 1.500 foram testadas em experimentos com animais e, aproximadamente 40 foram comprovadamente teratogênicas (BEZERRA, 2014).

Em relação à exposição medicamentosa, vale lembrar que os efeitos sobre o feto dependem de vários fatores, principalmente da dose total que é utilizada. Sendo assim, o uso de medicação durante a gravidez deve ser evitado antes de tudo, a não ser quando necessário e prescrito por profissionais da saúde capacitados. Os países em desenvolvimento, como o Brasil, possuem características que intensificam a ocorrência dos riscos teratogênicos, como dificuldade de acesso aos serviços de saúde, venda irrestrita de medicamentos em farmácias, sistema de farmacovigilância falho e a crença da população atual no poder dos medicamentos (BEZERRA, 2014).

Os trabalhos na área com gestantes são bastantes escassos, já que estudos nessa fase da vida vão de encontro com princípios da bioética e a maior parte dos medicamentos atuais liberados e indicados para uso não são próprios e totalmente seguros contra efeitos colaterais e teratogênicos. Pacientes em uso de fármacos suspeitos se recomenda realizar ecografia ao feto regularmente, no intuito de eliminar qualquer suspeita de malformação (PREVIDELLI et al., 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acerca da overdose de medicamentos na gestação, conclui-se com base na revisão acima, que é grandiosa a gama de medicamentos inadequadamente estudados para uso gestacional, sendo uma área ainda em estruturação. Tratando-se das classes farmacológicas, antipsicóticos atípicos, benzodiazepínicos zolpidem e zopiclona e os diuréticos devem ser evitados, devido a precariedade de estudos confirmando sua segurança. Os antipsicóticos típicos, por sua vez, não apresentam teratogenicidade documentada, apesar da conhecida possibilidade de efeitos adversos e malformações

fetais, sendo o haloperidol o medicamento mais indicado, devido seu menor potencial maléfico. Os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da MAO e a paroxetina, assim como os benzodiazepínicos de forma geral, devem ser evitadas devido aos riscos de defeitos congênitos e síndromes de abstinência fetal, sendo a fluoxetina o medicamento de maior segurança para casos depressivos e o lorazepam, para casos ansiosos.

Quanto ao uso dos anticonvulsivantes, a fenitoína e o ácido valproíco apresentam altíssimo potencial teratogênico, enquanto a trimetadiona é associada com graves malformações fetais, sendo a lamotrigina e o levetiracetam os medicamentos de escolha; carbamazepina deve ser associada à suplementação de ácido fólico. Opioides devem ser sempre prescritos com cuidado devido aos riscos de parto prematuro e prematuridade. No tratamento da hipertensão durante a gestação, IECAs e BRAs não devem ser utilizados, devido sua classificação D pelo FDA, sendo indicados os agonistas alfa 2 adrenérgicos, beta bloqueadores e os vasodilatadores diretos, apesar dos últimos exigirem cuidado devido à mimetização da pré-eclâmpsia.

Fica nítido, portanto, que tal temática exige extremo cuidado e individualidade, sendo essencial o maior debate e aprofundamento acerca do uso de medicamentos e casos de overdose durante a gestação, visando maior segurança e confiabilidade na aplicabilidade de drogas farmacológicas neste contexto.

REFERÊNCIAS

ANVISA, **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 60, de 17 de dezembro de 2010.

ANDRADE, A M. de *et al.* Fatores associados ao uso de medicamentos na gestação em primigestas no Município de Rio Branco, Acre, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, maio de 2014.

ARRAIS PSD; FERNANDES MEP; DA SILVA D P T.; RAMOS LR; MENGUE SS; LUIZA VL. *et al.* Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. **Revista de Saúde Pública**. 2016; 50(supl 2):13s.

BEZERRA, A F. **Conhecimento das gestantes de um centro de saúde do Distrito Federal sobre a teratogênese**. 2014. 24 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Centro Universitário de Brasília - Uniceub, Brasília, 2014.

CHANG, Grace (2020). Uso de substâncias durante a gravidez: visão geral dos medicamentos selecionados. **Up to Date**.

COSTA, D. B.; COELHO, H. L L.; SANTOS, D. B. dos. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 33, n. 2, 2017.

DOMINGUES, P H F; GALVÃO, T F; ANDRADE, K R C de; ARAÚJO, P C; SILVA, M T; PEREIRA, M G; Prevalência e fatores associados à automedicação em adultos no Distrito Federal: estudo transversal de base populacional. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 319-330, mar. 2017.

DUARTE, N. P.; BATISTA, J. M. M. Farmacoterapia em gestantes com síndrome hipertensiva específica da gravidez em um hospital público no interior do ceará. **Mostra Científica da Farmácia**, [S.L.], v. 6, n. 1, jul. 2019.

FEBRASGO, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual de Teratogênese em Humanos**, 2011.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. - 12. ed. Porto Alegre; AMGH, 2012.

GOLAN, David E.; TASHJIAN JUNIOR, Armen H.; ARMSTRONG, Ehrin J.; ARMSTRONG, April W.. **Princípios de Farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda., 2014.

KAPLAN, H.I; SADOCK, B.J. **Compêndio de Psiquiatria- Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. 11^a ed. Editora Artes Médicas, Porto Alegre, 2017.

KAPITANYAN, Raffi; SU, Mark (2019). Envenenamento por medicamento antipsicótico de segunda geração (atípico). **Up to Date**.

KRAYCHETE, D. C; SIQUEIRA, J. T T; ZAKKA, T. R. M; GARCIA, J. B. S. Recommendations for the use of opioids in Brazil: use in special situations (postoperative pain, musculoskeletal pain, neuropathic pain, gestation and lactation). **Revista Dor**, [S.L.], v. 15, n. 2, jul. 2014.

LAVONAS, E. J. (2020). Envenenamento por medicamento antipsicótico de primeira geração (típico), Up to Date.

MARQUES, Bruna Leticia; TOMASI, Yaná Tamara; SARAIVA, Suelen dos Santos; BOING, Antonio Fernando; GEREMIA, Daniela Savi. Orientações às gestantes no pré-natal: a importância do cuidado compartilhado na atenção primária em saúde. **Escola Anna Nery**, [S.L.], v. 25, n. 1, 2021.

MARTINEZ, José Luis Vazquez. Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. Committee Opinion No. 711. American College of Obstetricians and Gynecologists. **Obstet Gynecol** 2017; 130: 81–94.

MORO, Adriana. A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. **História, Ciência, Saúde**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 603-622, set. 2017.

OBSTETRÍCIA, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e **Gestação e Analgesia**. 2011. Figueiró-Filho EA, Coelho LR, Breda I, Carvalho MHB, Zugaib M, Melo Jr EF, Simões R.

OVERDOSE. In: DICIO, Dicionário Online de Português. Porto: 7Graus, 2021. Disponível em: <https://www.dicio.com.br/overdose/>. Acesso em: 20/07/2021.

PARK, TAE WOO; FRIEDMAN, MICHAEL (2020). Transtorno do uso de benzodiazepina. Up to Date.

PINHEIROS, D R R; GARCIA, G; MEIRELES, L C; MENDES, M F; GONÇALVES, M B S; MACHADO, M E S; BELAN, L M; COSTA, S H M. **PROMOÇÃO E PROTEÇÃO DA SAÚDE DA MULHER ATM 2024/1**. 2021.

PREVIDELLI, M B. *et al.* Transtorno afetivo bipolar em paciente gestante com trágico desfecho fatal: relato de caso. **Arch Health Invest**, Fernandópolis, v. 1014844, n. 10, p. 38-41, jul. 2021.

RIBEIRO, A. S. Risco potencial do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, Minas Gerais, v. 25, n. 01, p. 62-67, jan. 2013.

REDONDO, S L; LUMSDEN, A. Intoxicação por misoprostol no terceiro trimestre de gestação. **Progresos de Obstetricia y Ginecología**, v. 55, n. 4, p. 185-188, abr. 2012.

ROSA, Ernani Bohrer da. **Avaliação do uso de medicamentos e drogas de abuso por gestantes com fetos portadores de malformações atendidas no Serviço de Medicina Fetal do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas: um estudo de caso e controle.**

2017. 169 f. Monografia (Especialização) - Curso de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, 2017.

SILVA, L. G.; BRAGA, N. N. G; AMORIM, J G C D N.; CORRÊA, R. S.; SILVA, F. S. DA; LEMOS, M. P. S. O. DE; LIMA, P. A. V.; LOBO, M. R. G. Automedicação entre gestantes do Brasil: revisão integrativa/ self-medication among pregnant women in Brazil. **Brazilian Journal of Health Review**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 3947-3959, 2021.

VOTAW, Victoria R.; GEYER, Rachel; REISELBACH, Maya M.; MCHUGH, Kathryn (2019). **The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review**. Up to Date.