CDD 615.766
CDU 618.2:615.76

PRECAUÇÕES TERAPÊUTICAS NA MULHER GRÁVIDA

HERMES MARIA VIÇOSA JR. *
PEDRO LUIZ COSTA **

SINOPSE : Focalizam os efeitos das drogas sôbre o concepto e o recém-nascido e salientam as precauções terapêuticas na mulher grávida.

«There is no placebo inside the uterus». Barnes (2).

O homem intra-uterino é fruto parcialmente de sua constituição hereditária e parcialmente do meio ambiente intra-uterino (21).

O meio ambiente não regula apenas a manifestação dos genes, pode mesmo afetá-los diretamente bem como o padrão de sua disposição nos cromossomos (21).

E' por esta razão que se torna cada vez mais difícil separar as causas ambientais e genéticas. Não é outra a explicação das chamadas fenocópias que são a réplica exata de um caráter hereditário, sendo, entretanto, produzidas por fatôres ambientais.

O meio ambiente intra-uterino não pode ser compreendido apenas como o útero e o líquido amniótico, mas é sobretudo um meio dinâmico em constantes alterações pelas trocas placentárias materno-fetais, pelas alterações do sistema amniótico através das trocas materno-amnióticas e âmnio-fetais.

A placenta não mais pode ser considerada como uma barreira inexpugnável, não é mais uma muralha chinesa, e «o feto, como diz Barnes (2), não vive protegido por uma muralha seja de ferro ou de trofoblasto».

A Obstetrícia moderna busca, no conhecimento das causas genéticas por um lado, e de outro, no estudo do meio ambiente intra-uterino, encontrar o elo das perdas fetais, das anomalias congênitas, enfim alicerçar subsídios mais palpáveis para a era de Obstetrícia Preventiva.

O estudo das anomalias congênitas abre perspectivas para uma Obstetrícia moderna.

E' preciso desenvolver o tão negligenciado lado genético das malformações congênitas humanas, valorizando as suas pesquisas em busca de conceitos integrais e básicos, como afirma Penrose (21).

* Professor-Assistente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade Católica de Medicina de Pôrto Alegre.
** Professor-Titular e Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade Católica de Medicina de Pôrto Alegre. Professor-Adjunto de Clínica Obstétrica da U.F.R.G.S.

E' preciso também desenvolver os estudos do meio ambiente; há que buscar um conhecimento do desenvolvimento do feto «in útero», de seu ambiente altamente dinâmico, e saber assim as causas ambientais que associadas ao genótipo determinam o fenótipo e garantem o seu desenvolvimento da concepção à maturidade sexual.

As lesões anatômicas ou mesmo fisiológicas são o produto final de reações químicas intracelulares. A perturbação destas reações químicas intracelulares pode ser herdada ou fruto de alterações ambientais (11).

O desenvolvimento normal das propriedades da célula depende do funcionamento harmônico dos seus processos químicos. A alteração dêste mecanismo químico seja por fatôres genéticos ou do meio ambiente é a principal causa dos defeitos congênitos e, portanto, a análise das bases químicas dos processos de desenvolvimento é a chave da compreensão da gênese das anomalias congênitas (11).

O aperfeiçoamento de métodos para estudo de teratologia em experimentação animal ou no homem abre perspectivas para o estudo das drogas que contìnuamente a indústria lança no mercado.

Lamentàvelmente, «é princípio ominoso que o único animal teste para a teratogênese no homem é o próprio homem». Barnes (2).

Entretanto, os métodos que hoje se aplicam podem trazer normas acauteladoras inteiramente válidas.

Os estudos das alterações cromossômicas em abortamentos espontâneos ou induzidos são importantes na avaliação de grupos populacionais que estejam usando anticoncepcionais, expostos à irradiação ionizante ou outras alterações do meio ambiente (16).

A citogenética abre assim um campo importante para o estudo do efeito de drogas, embora a citogenética clínica seja ainda muito jovem e esteja em seus estádios iniciais.

Os estudos da ação de drogas em primatas não humanos, desenvolvidos por Wilson (34), já permitiram perceber um teste objetivo para as novas drogas que podem ser usadas pelas mulheres em idade reprodutiva.

Assim, com êste método de estudo em primatas, provou Wilson (34), que alguns teratógenos para o homem, como a talidomida, o vírus da rubéola e os hormônios esteróides com atividade androgênica causam defeitos iguais aos conhecidos no homem, sendo a idade da gestação e as doses medicamentosas semelhantes às do homem. Êstes estudos mostraram ainda que a aspirina em altas doses, administrada nos estádios iniciais da gestação, é teratogênica ou abortiva.

Há uma ampla variação da suscetibilidade às drogas e que está baseada em muitos fatôres:

1 — idade
2 — dose da droga
3 — a espécie envolvida
4 — a falta de especificidade entre causa e efeito (2).

Um inquérito feito nos Estados Unidos mostrou que as mulheres grávidas americanas consomem em média 4 drogas e que as drogas mais freqüentes são: ácido acetil-salicílico, anti-histamínicos, tranqüilizantes, anti-eméticos, laxantes e descongestionantes nasais (2).

Há drogas que atenuam ou modificam os efeitos teratogênicos de certos agentes.

A atividade teratogênica da hipervitaminose A é acentuada pela cortisona e metil-tiouracil e reduzida pela insulina e fatôres vitamínicos do complexo B e mais marcadamente pela tiroxina (35).

Os efeitos das irradiações ionizantes sôbre o embrião são aumentados pela tiroxina, insulina, cortisona e consideràvelmente aliviados pela cisteamina (35).

Barnes (2) salienta que «o obstetra em seu papel de pediatra do feto deve liderar a cruzada para uma ampla aceitação de uma atitude sensível contra o consumo de drogas».

Se não podemos, por óbvias razões, recomendar um niilismo terapêutico, devemos, entretanto, insistir na educação médica, nas indicações baseadas em fatos clínicos bem individualizados, fugindo das indicações triviais, encarando-as com seriedade e prudência.

Passemos ao estudo das drogas.

I — *DROGAS ANTI-BACTERIANAS*

PENICILINA — Droga das mais usadas na prática médica; de valor inestimável pela sua eficácia e pela sua ausência de dose limite, conserva em obstetrícia — felizmente — a mesma segurança de utilização, uma vez que, até a presente data não têm sido observados quaisquer efeitos nocivos sôbre o feto ou sôbre o recém-nascido.

Passa fàcilmente a barreira placentária, alcançando ràpidamente no ôvo níveis terapêuticos.

Nunca é demais lembrar o importante papel desempenhado pela penicilina na erradicação da sífilis da grávida, responsável, no passado, por elevada percentagem de partos prematuros, de natimortos e de recém-nascidos sifilíticos.

Evidentemente, uma contra-indicação formal ao uso dessa droga é a presença de sensibilidade frente a ela (1).

ESTREPTOMICINA — Também a estreptomicina — como de resto a totalidade dos antibióticos — atravessa a barreira placentária; e o faz, como a penicilina, com extrema facilidade, alcançando ràpidamente níveis terapêuticos (1, 10).

Sendo bem conhecido seu efeito sôbre o oitavo par, seria de esperar que isso acontecesse com o feto. Entretanto, a experiência de grande número de autôres não confirma essa expectativa; inclusive em grandes

estatísticas, como a de Jentgens que, trabalhando com tuberculosas em tratamento prolongado com estreptomicina, não encontrou problemas do oitavo par relacionados com o uso da estreptomicina (1, 10, 29).

Assim, muito embora algumas opiniões mais cautelosas, como a de Kern, que adverte sôbre as dificuldades de diagnosticar pequenos defeitos de audição no recém-nascido, a opinião predominante é de que não existem, do ponto de vista prático, riscos maiores com o uso de estreptomicina. De qualquer forma, está sempre presente um risco potencial, e — usando a estreptomicina — uma atitude prudente seria ter em mente duas coisas:

a) A provável maior segurança do sulfato de estreptomicina, cujos níveis fetais (50% dos níveis maternos) são menores do que os níveis obtidos com a di-hidro estreptomicina (níveis fetais = níveis maternos) (Krübisch).

b) Observar os recém-nascidos não só no período néo-natal mas através dos primeiros anos de vida; esta seria, dentro de um estudo prospectivo, a única maneira de detectar com segurança (se ocorrerem, é claro) pequenos defeitos relacionados ao oitavo par que poderiam fàcilmente passar despercebidos não só no período néo-natal, mas também no período de lactância (10).

TETRACICLINAS — Antibióticos de larga utilização, têm hoje bastante bem conhecidos seus efeitos sôbre a gravidez e sôbre o recém-nascido.

Sabe-se, assim, que as tetraciclinas não têm qualquer ação sôbre o ôvo nos primeiros estágios de seu desenvolvimento, não sendo, portanto, causa de malformações.

Entretanto, seus efeitos nocivos aparecerão quando utilizadas na segunda metade da gestação — nêste período, as tetraciclinas poderão prejudicar o futuro da primeira dentição e também o desenvolvimento do esqueleto.

O aspecto observado na primeira dentição é característico, observando-se hipoplasia, descoramento dentário — aumentando muito também, a incidência de cáries (1, 10, 29).

Sôbre o esqueleto, a ação nociva consiste em um retardo reversível no desenvolvimento.

Das tetraciclinas, a que traria uma ação menor sôbre o feto seria a oxi-tetraciclina (29).

Evidentemente, êsses efeitos ocorreriam também após o nascimento.

Assim as tetraciclinas, podendo ser usadas na primeira metade da gestação, deverão ser evitadas na segunda (1, 10).

NOVOBIOCINA — De indicação menos ampla do que os antibióticos anteriores, tem a novobiocina, quando utilizada durante a gestação, efeitos desfavoráveis sôbre o feto. Sabe-se hoje que o uso da no-

vobiocina reduz a atividade da glicuronil-transférase, perturbando, conseqüentemente, o mecanismo de conjugação da bilirrubina; em conseqüência aumentará, com o uso de novobiocina a incidência de icterícia no recém-nascido; mais evidente será êsse efeito, nos prematuros, onde a conjugação das bilirrubinas já é deficiente pela própria idade.

Do que foi dito, é fácil concluir que não há prejuízo no uso da novobiocina longe do parto, já que na vida intra-uterina o feto elimina a maior parte de sua bilirrubina sob forma não conjugada (1, 10, 29).

CLORANFENICOL — Colapso vaso-motor, dificuldade respiratória, um tipo característico de cianose de tonalidade cinzenta (síndrome cinzenta); além disso, anemia aplástica, síndromes gastro-intestinais, infecção por cândida — são efeitos tóxicos bem conhecidos do cloranfenicol — principalmente sôbre lactentes com menos de quatro meses e em prematuros e, principalmente, em doses maiores do que 100mg/kg/dia (27).

São êsses efeitos do cloranfenicol que exigem, do obstetra e do pediatra extrema cautela, tanto na prescrição como, principalmente, no manuseio da droga.

A ação nociva do cloranfenicol é proporcional à dose utilizada e ao tempo de utilização, e é inversamente proporcional à sua depuração. Ora, sendo a depuração do cloranfenicol feita principalmente através do fígado, pela sua conjugação com o ácido glicurônico e sendo sua conjugação catalizada pela glicuronil-transférase, é nos recém-nascidos e principalmente nos prematuros — que têm baixa atividade da glicuronil-transférase — que o cloranfenicol se manterá por mais tempo em altas concentrações, sendo mais graves portanto os seus efeitos.

Além dêsses efeitos, o cloranfenicol teria, segundo alguns autores, efeito sôbre a síntese das proteínas, diminuindo-a; inclusive, estaria perturbando a síntese de várias enzimas. Não há, entretanto, maiores referências sôbre alterações específicas encontradas (10).

Usado na gestante, o cloranfenicol não se tem mostrado, ao contrário do que se poderia esperar, prejudicial ao feto. Como o cloranfenicol ultrapassa a barreira placentária, a explicação mais satisfatória para essa observação é que as dosagens usadas para o adulto são, proporcionalmente, bem menores do que as indicadas para o recém-nascido e, conseqüentemente, os níveis fetais do antibiótico não seriam suficientemente altos para se manifestarem efeitos indesejáveis (1, 10).

Situações de exceção, em que altas doses de cloranfenicol são utilizadas (septicemia, injeções diretas no feto após transfusão intra-útero) poderiam eventualmente levar a um maior esclarecimento sôbre os efeitos do cloranfenicol, quando usado durante a gestação; entretanto, as conclusões ficam prejudicadas pela alta mortalidade e morbilidade fetal que aquelas situações, de per si, determinam.

Concluindo, embora de risco indubitável quando utilizado no recém-nascido e, principalmente no prematuro, não há evidência, até agora, que nas doses habituais o cloranfenicol seja prejudicial quando utilizado durante a gestação. (1, 10).

ÁCIDO NALIDÍXICO — Aparentemente sem prejuízo para o feto; recomenda-se, entretanto, que seja evitado durante o primeiro trimestre da gestação, até que se tenha maior experiência com seu uso numa fase em que poderia determinar malformações.

AMPICILINA — Até agora, a par de sua extrema eficácia, parece ser completamente destituída de riscos para o ôvo.

SULFAS — Também as sulfas ultrapassam a barreira placentária, havendo, após uma hora, níveis fetais iguais aos níveis maternos. Isso seguramente acontece no último trimestre da gestação; é provável que aconteça desde o início, não havendo entretanto, até agora, provas indubitáveis dessa última hipótese. Entretanto, atingindo no feto níveis iguais aos maternos, as sulfas podem ter alguns efeitos prejudiciais: o mais conhecido dêles é a interferência no mecanismo de conjugação das bilirrubinas. Em função disso, as sulfas poderão determinar no recém-nascido e, principalmente nos prematuros, um aumento de incidência de kernicterus — causado pela fixação da bilirrubina não conjugada no sistema nervoso central. Êsses efeitos serão mais importantes quando forem utilizadas sulfas de ação prolongada, por motivos óbvios.

Antes do parto, não haveria maior prejuízo, uma vez que a bilirrubina não conjugada é depurada através da placenta.

Conseqüentemente, não há contra-indicação ao uso de sulfas durante a gestação; apenas o contrôle deve ser feito para que a droga seja suspensa antes do parto, o tempo suficiente para que seja eliminada totalmente, de forma que o feto possa nascer fora de seu período de ação. Principalmente para as sulfas de ação prolongada, êsse cuidado deve ser extremado, uma vez que, se ocorrer um parto prematuro imprevisto, a condição do feto estará duplamente agravada.

Para encerrar, citaremos um segundo efeito das sulfas, que seria a hemólise intra-vascular com metemoglobinemia, que poderia ocorrer em alguns casos, na vigência do seu uso. Entretanto, êsse quadro não está ligado especìficamente às sulfas, podendo ocorrer com o uso de salicilatos, anti-maláricos e outras drogas; a causa é uma doença genética, cujo portador possui hemácias deficientes numa enzima — a G *6* P D, tornando-se vulneráveis à ação das drogas citadas (1).

ISONIAZIDA — Até agora não há evidência de que essa droga possa ter ação sôbre o ôvo, em qualquer fase da gestação (1).

II — *HORMÔNIOS*

a) *Esteróides sexuais*

A iatrogenia hormonial sôbre o concepto está ligada ao vertiginoso progresso da Medicina, devendo cada um de nós capacitar-se a não abusar dêste dom ou transformá-lo em prejuízo da criatura humana. Ex-

traordinários progressos no campo dos hormônios sexuais colocaram nas mãos dos médicos potentíssimos produtos, com atividade muitas vêzes superior aos produtos naturais. A síntese incorporou à terapêutica hormônios altamente ativos.

Valer-nos-emos para esta revisão de trabalho publicado por um de nós (6).

No campo da hormonologia, especialmente quando relacionada ao tratamento da gestante, usando produtos naturais ou sintéticos, pode o médico criar uma série de problemas ao recém-nascido. Mas por outro lado, há criaturas que sem o emprêgo de hormônios, jamais teriam nascido, sendo, em muitas, tão leve a anomalia genital que nem sequer necessita de correção (13).

Vale o conhecimento de sua existência, para que se pesquisem os seus efeitos, se corrijam os desvios, se usem os medicamentos apenas quando rigorosamente indicados, se procurem as doses mínimas adequadas e se lance mão de produtos que produzam menores para-efeitos.

Seguiremos a conceituação de Jost (15), segundo a qual se designam andrógenos substâncias capazes de reparar a atrofia dos órgãos sexuais masculinos que sobrevém no adulto após a castração. Alguns andrógenos podem possuir também atividade estrogênica ou progesterônica, como é o caso da etinil-testosterona.

Desde os trabalhos de Dantchakoff, em 1936, conhece-se a possibilidade de masculinizar o feto feminino na cobaia, sob a ação de andrógenos.

Vários trabalhos experimentais, com variadas espécies animais e com diversos andrógenos foram feitos por muitos experimentadores, confirmando todos os primeiros resultados de Dantchakoff.

Na mulher grávida, a administração de andrógenos produz respostas fetais não necessàriamente idênticas às do adulto.

Os graus de masculinização dos embriões femininos dependem da dose, não possuindo todos os órgãos o mesmo limiar de sensibilidade.

Há um gradiente ântero-posterior da sensibilidade aos andrógenos pelos diversos receptores.

O seio urogenital e os genitais externos ficam por tempo mais longo susceptíveis de serem masculinizados que os canais de Wolff, mas seu período de sensibilidade é limitado no tempo.

Quando o tratamento androgênico precede nìtidamente a organogênese, os genitais externos podem ser totalmente masculinizados mas uma ação mais tardia dos andrógenos não provoca senão uma hipertrofia clitoridiana e chega à formação de um órgão «penisóide» mas não um pênis (15).

O pseudo-hermafroditismo induzido, como o chama Overzier (20), ou o pseudo-hermafroditismo feminino sem masculinização progressiva, como o denomina Jones (14), afeta indivíduos genèticamente femininos.

Há masculinização parcial da genitália externa, há útero, ovários

normais, vagina e trompas de Fallópio. Encontra-se um clitóris aumentado que pode ou não ser associado a graus variáveis de fusão da prega lábio-escrotal.

Se não ocorre a fusão, os orifícios vaginal e uretral separados são visíveis. A fusão resulta na formação de um seio urogenital cuja abertura é tanto sob a forma de funil, de fenda ou de um pequeno meato na base, na haste ou na ponta do falo (13).

Esta masculinização não é progressiva, os níveis de 17-cetoesteróides são normais e a pesquisa de cromatina sexual mostra resultados positivos.

Êste quadro pode resultar seja quando a mãe, durante a gestação, ingere andrógenos ou os produz através de tumores como o arrenoblastoma.

Black e Bentley (4) apresentam 8 casos de tratamento androgênico durante a gravidez com masculinização fetal. Os hormônios empregados foram: metil-testosterona, metil-androstenodiol e testosterona usados isoladamente ou em associação com estrógenos. Reafirma-se, pois, o conceito de que os estrógenos não previnem a ação dos andrógenos quanto à masculinização dos fetos femininos.

Felizmente, é pequeno o número de casos tratados com andrógenos durante a gravidez.

Wilkins e colaboradores (33), em 1958, publicaram a primeira série de casos de masculinização igual à da hiperplasia da suprarrenal, sem lesões adrenais, tendo as mães recebido tratamento hormonial com progesterona ou gestágenos sintéticos, especialmente a 17-alfa-etinil-testosterona (etisterona ou pregninolona).

O quadro 1, retirado de Wilkins (33), mostra os 101 casos recolhidos na literatura até 1960, com a administração de hormônios progestogênicos, estil-bestrol (caso de Bongiovani) e andrógenos.

Os progressos farmacológicos, com a síntese de novas substâncias, trouxeram para o campo da terapêutica o grupo dos chamados nor-esteróides que se destacam pelo seu efeito gestagênico muito intenso quando usados por via oral.

E' sabido que os derivados da testosterona contendo na posição 17 uma etinila são sucedâneos da progesterona. Tal é a 17-alfaetinil-19-nor-testosterona. Outro derivado que, ao invés da etinila, contém metila no carbono 17, é a 17-alfa-metil-19-nor-testosterona, também potente progestágeno.

Há abundante evidência experimental, em animais de laboratório, indicando uma ação androgênica da progesterona (14).

Jacobson (12), em série tratada com Norlutin (noretindrona ou 17-alfa-etinil-19-nor-testosterona, encontrou 15 recém-nascidos femininos masculinizados entre 81 ou seja 18,5%.

Ishizuka e colaboradores, citados por Jones e Heller (13), encontraram entre 888 mães que receberam progestágenos ao menos 2 semanas, 20 casos de masculinização de fetos femininos ou seja 2,2%.

Em trabalho publicado em 1968, apresentamos 5 casos, em nosso meio, dos quais dois próprios (6). As figuras 1 e 2 são de um caso próprio de pseudo-hermafroditismo induzido pela anidro-hidroxi-19-nor-progesterona (nor-etisterona) (6).

Quanto ao modo de ação se alega que possa ser devido à sensibilidade dos órgãos genitais terminais ou alterações dos hormônios em sua degradação ou na maneira do feto utilizar êstes esteróides.

Resumidamente as causas de masculinização seriam: 1) aumento de sensibilidade dos órgãos terminais, 2) diminuição da habilidade do feto em metabolizar os hormônios, 3) metabolismo anormal dos compostos pela mãe, 4) diferenças na transferência placentária e 5) estimulação das adrenais fetais para produzir andrógenos (33).

Foram relatados, entretanto, casos de virilização quando não foram usados hormônios, mas a difenil-hidantoína. Êste é um campo aberto de estudo da ação de uma droga anticonvulsivante em relação ao feto.

b) *Tiroxina e outras drogas com ação sôbre a tireóide*

Complexa é a resposta encontrada, durante a gravidez, às drogas que atuam sôbre a tireóide, sendo esta diferente para cada droga utilizada e podendo variar de acôrdo com a época da gestação em que são empregadas.

Assim, a tiroxina, ultrapassando — em quantidades mínimas — a barreira placentária, não produzirá danos fetais; uma situação similar ocorre, no hipotireoidismo, onde o TSH materno, apesar de aumentado, não age sôbre a glândula fetal, por não ultrapassar a placenta — pelo menos em quantidade clìnicamente importante (1).

Nem tudo, entretanto com relação às drogas tíreo-estimulantes é semelhante ao que ocorre com a tiroxina e o TSH. Assim, O. Thalhammer, revisando a literatura desde 1950, encontrou relatados dezesseis casos de recém-nascidos com hiperfunção tireoidéia, filhos de mães tratadas com drogas tíreo-estimulantes. O quadro clínico do RN se deveria a duas substâncias formadas no organismo materno, na vigência de hipertireoidismo ou em conseqüência de drogas tíreo-estimulantes; essas substâncias seriam a EPS («exophtalmos producing substance»), e a LATS («long acting thyroid stimulating substance», provàvelmente uma imunoglobulina *gama*-2-7 s) que, ao contrário do TSH e da tireoxina, passariam fàcilmente a barreira placentária (29).

Por outro lado, a placenta, antes barreira tão segura, torna-se uma porta aberta às drogas utilizadas no tratamento do hipertireoidismo. Assim, têm sido descritos com bastante freqüência na literatura, casos de bócio congênito, desenvolvido em fetos cujas gestantes estavam em tratamento com propiltiouracil, iôdo ou iôdo radioativo, sendo que, com êste último, os autôres já não têm mais dúvidas: é claramente prejudicial (1).

O mecanismo pelo qual se desenvolveria o bócio congênito seria através da ação do TSH fetal (aumentado às custas da diminuição da tireoxina) sôbre a glândula tireóide (29).

Por outro lado, têm sido descritos, em pequeno número, é verdade, casos de hipertireoidismo congênito, desenvolvidos durante o tratamento materno com drogas anti-tireoidéias, em conseqüência do acúmulo de hormônios na tireóide fetal (1).

Quanto à fase em que maiores seriam êsses efeitos, a análise deve ser feita com relação à maturidade funcional da glândula; assim, segundo O. Thalhammer, só haveria repercussão do tratamento sôbre o feto a partir do segundo trimestre, quando a tireóide fetal já teria a suficiente maturidade funcional; lògicamente o efeito terá uma relação direta com as doses utilizadas, com o tempo de tratamento e com a idade da gestação (29).

Em função disso, e com base em resultados observados, a conduta mais prudente a ser tomada na utilização das drogas anti-tireoidéias, será:

a) utilizá-las na dose mínima necessária;
b) reduzir, ou ao menos tentar reduzir progressivamente, essa dose mínima;
c) suspender a medicação um mês antes da data calculada para a ocorrência do parto;
d) evitar o uso do iôdo radioativo (10).

Além disso, como tem sido aventada na literatura a hipótese de que o hipotireoidismo fetal possa ser causa de dano cerebral definitivo sob forma de atraso mental (4% dos casos publicados) alguns autôres recomendam que o metabolismo basal nunca seja levado a níveis abaixo de +25% (29).

Assim, vemos que não é fácil encontrar o caminho mais certo no emaranhado de tantas possibilidades; resta o consôlo de saber que, pelo menos até agora, não há evidência de ação teratogênica com o uso dessas diversas drogas.

Com relação à conduta a tomar nos recém-nascidos afetados, ela é em princípio expectante, já que os efeitos são completamente reversíveis, com exceção do atraso mental que se possa ter desenvolvido; principalmente os recém-nascidos com hipotireoidismo, recuperam-se sem tratamento especial, passando, antes de atingirem a completa normalidade, por uma fase de discreta hiperfunção, que também não necessita de tratamento.

Quanto aos casos de hipertireoidismo congênito, muitas vêzes são encontradas formas bastante graves, e, nestas, na observação de O. Thalhammer, um tratamento eficaz foi a associação do uso de corticóides ao da exsangüíneo-transfusão (29).

c) *Insulina e hipoglicemiantes orais*

E' difícil situar exatamente a repercussão do uso da insulina sôbre o feto, uma vez que sua utilização é feita, quando a longo prazo, exclusivamente no tratamento do diabete mellitus, patologia por si só muito discutida com relação à sua ação sôbre o feto; assim, se é verdade que o diabete sacarino é causa de morte fetal intra-útero, independente do uso de insulina, já que a morte fetal pode ocorrer já nas fases sub-clínicas (pré-diabete e diabete latente), é verdade também que é muito discutida a ação teratogênica do diabete; e é possível que na discussão dêsses aspectos possamos melhor situar a importância da insulina.

Assim, Reis e De Costa (24), em excelente monografia, não encontraram uma incidência maior de malformações congênitas em seu grupo de pacientes quando comparada à incidência encontrada na população geral de pacientes não diabéticas. Entretanto, em contra-partida, há inúmeras referências na literatura à incidência aumentada de malformações congênitas em filhos de mães diabéticas.

Onde a verdade? Possìvelmente com todos, possìvelmente devendo-se a diferença à seleção do grupo a ser estudado; assim, no grupo de Reis e Da Costa encontramos pacientes cujo diabete está classificado no máximo, no grupo moderadamente grave de Colwell; êste grupo não apresenta as complicações do diabete (nem nervosas nem vasculares) e, além disso, no esquema de tratamento daqueles autôres, raramente observaram descompensações — seja por acidose, seja por hipoglicemia; conseqüentemente, com tal redução no número de variáveis, parece-nos mais fácil tirar conclusões a respeito da ação do diabete, e parecem-nos, na mesma linha de pensamento, mais válidas as conclusões tiradas; e dessas, a mais importante (embora não definitiva) é a seguinte: na ausência de complicações vasculares que possam comprometer a oxigenação do feto, na ausência de hipoglicemia (que tem sôbre o feto a mesma repercussão da anóxia) e na ausência de acidose, é pouco provável que o diabete por si só, ***mesmo havendo o uso de insulina,*** possa produzir malformações fetais.

O assunto é realmente fascinante e exigiu que fôssemos além do que nos propomos no momento, embora a discussão devesse ir mais longe para uma definição completa de posição.

Entretanto, voltando à insulina, que é o assunto, o que é mais aceito, e está em concordância com o que já foi dito, é que só poderia ter repercussões sôbre o feto de maneira indireta, ou seja, determinando situações de hipoglicemia as quais sim, poderiam determinar dano ao concepto; principalmente, ocorrendo no primeiro trimestre poderiam ser responsáveis por malformações.

HIPOGLICEMIANTES ORAIS — Vejamos, a tolbutamida (Rastinon), têm sido descritas algumas ações nocivas da tolbutamida sôbre fetos, de animais de experiência e humanos. Assim, têm sido relatados, em experiência com camundongos, casos de anormalidades morfológi-

cas; também tem sido relatado que a tolbutamida competiria, no feto, com as bilirrubinas, na ligação às proteínas, aumentando conseqüentemente o risco de hiper-bilirrubinemia e kernicterus no recém-nascido; entretanto, e felizmente, essas observações experimentais não têm sido confirmadas nas observações clínicas de filhos de mães diabéticas.

Também, o mecanismo de ação da tolbutamida, induzindo uma maior liberação de insulina nas células beta das ilhotas de Langerhans, não explicam a ação teratogênica que, segundo alguns, poderia ter a tolbutamida; o que parece é que, aqui também, como no caso da insulina, poderia haver um efeito indireto sôbre o ôvo; sendo a causa principal a hipoglicemia eventualmente provocada (1, 10).

III — *QUIMIOTERÁPICOS ANTI-NEOPLÁSICOS*

A classificação dos agentes quimioterápicos é baseada em seu mecanismo de ação, em sua semelhança estrutural ou na origem comum.

As drogas usadas na quimioterapia do câncer podem ser classificadas em agentes citotóxicos e hormônios.

As drogas citotóxicas são: 1) agentes alquilantes, como a trietilenotiofosforamida, clorambucil, ciclofosfamida e fenilalanina, mostarda nitrogenada; 2) antimetabólicos: a) análogos do ácido fólico, como a ametopterina (metotrexate), aminopterina e dicloroametopterina; b) pirimidina e análogos da purina: fluorouracil e mercaptopurina; 3) antibióticos: actinomicina D; 4) vegetais: vinblastina e vincristina.

A ação dos agentes alquilantes se exerce nas células em grande atividade mitótica. Há a inibição da síntese do DNA. Altera-se o código genético e assim as propriedades específicas das células.

Os agentes alquilantes apresentam efeitos teratogênicos. Êstes efeitos teratogênicos ocorrem em grande incidência no 12º dia e a sua ação extende-se até o 16º dia.

Os alquilantes atuam sôbre as nucleoproteínas pré-formadas enquanto os antimetabólicos agem como inibidores da síntese protêica (28).

A sensibilidade das células frente aos inibidores metabólicos não é sempre igual.

Conhece-se hoje a influência de drogas sôbre os lisossomos e enquanto umas atuam estabilizando a membrana lisossômica outras a enfraquecem, permitindo às enzimas determinarem a morte celular por dissolução.

O exemplo mais conhecido de ação de drogas antimetabólicas são as experiências de Thiersch com a aminopterina, análogo do ácido fólico.

Thiersch usou-a como abortivo em 12 pacientes, havendo morte fetal em 10 conceptos e 2 fetos que não abortaram apresentavam malformações: hidrocefalia e lábio leporino, sendo que entre os abôrtos havia um caso de meningoencefalocele.

Poder-se-iam esmiuçar todos os medicamentos aqui referidos, mas isto seria longo e preferimos resumir os resultados no quadro II, retirado de Stutzmann e Sokal (28).

Há um número crescente de pacientes que se tratam com êstes agentes seja para doenças malignas no decurso da gravidez, seja para doenças não malignas e vêem também em auxílio dos transplantes de órgãos (28).

Apesar de se relatarem casos de uso com segurança, parece salutar abster-se do uso de drogas anti-câncer, quando possível, durante a gravidez.

IV — *ANTIMALÁRICOS*

Quinina — Droga atualmente em desuso — seja em obstetrícia, onde foi usada no passado por sua ação ocitócica, seja em Medicina Tropical, onde foi substituída por drogas mais efetivas e menos tóxicas.

Entretanto, mesmo na vigência de seu uso, não foram encontradas no feto, as ações tóxicas, comprovadas, do quinino sôbre o oitavo par. Estudos estatísticos feitos em zonas malarígenas não mostraram incidência maior de RN surdos em comparação com zonas onde a droga não era utilizada (1).

Primaquina e Pentaquina — Não têm ação prejudicial sôbre fetos sadios. Entretanto, naqueles que apresentam uma deficiência em G 6 D P, poderão causar hemólise intra-vascular com produção de metaemoglobinemia (1).

V — *TRICOMONICIDAS*

METRONIDAZOL — Tricomonicida de uso sistêmico, exerce sua ação através das purinas, substâncias por sua vez importantes na síntese de ácidos nuclêicos, passando fàcilmente a barreira placentária, é de se temer que possam interferir no desenvolvimento fetal. — Conseqüentemente, dentro de um ponto de vista teórico, deveriam ter seu uso contra-indicado durante a gestação. Entretanto, a prática não tem demonstrado essa ação deletéria, pelo menos no que diz respeito aos segundo e terceiro trimestres — época durante a qual, mostra a literatura médica, tem sido usado o metronidazol em centenas de casos, aparentemente sem efeito sôbre o feto.

Entretanto, sua utilização — não sendo contra-indicada no segundo e terceiro trimestres — deve ser feita com cautela, sendo os recém-nascidos cuidadosamente acompanhados e observados, já que mesmo não havendo lesão aparente de órgãos, não temos ainda meios suficientes para analisar um possível dano celular, uma alteração enzimática, uma alteração, enfim, pequena demais para ser detectada à luz dos conhecimentos atuais, mas suficientemente grande para determinar uma alteração importante na vida daquele indivíduo (1, 10).

Quanto aos medicamentos similares, entendemos o seguinte: é tão elevado o número de novos produtos lançados a cada dia no mercado, que é impossível encontrar suficientes esclarecimentos a respeito de suas qualidades ou ações prejudiciais; conseqüentemente, quando chega a haver suficiente esclarecimento sôbre sua ação, o medicamento já foi amplamente usado; se era inócuo, tudo bem; se era nocivo, evitar-se-ão prejuízos futuros, mas nada mais reparará o mal já causado. Assim foi com a talidomida; assim poderá ser, a qualquer momento, com qualquer nôvo produto. A única maneira de evitar, em nosso entendimento, consiste numa posição cautelosa a ser tomada pelo clínico: não entrar na luta pelo mercado promovida pelos diversos grupos farmacêuticos, receitar apenas produtos suficientemente testados, comprovadamente inócuos e deixar ao pesquisador aquela tarefa que êle, clínico, não pode realizar: a cuidadosa experimentação, a minuciosa avaliação, indispensável para a conclusão final a respeito de determinado produto.

IV — *DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS*

RESERPINA — Droga freqüentemente utilizada durante a gestação, já que freqüentemente encontramos síndromes hipertensivas na gestante (prévias ou não), tem seus efeitos relativamente bem conhecidos. Sabe-se que a reserpina ultrapassa a barreira placentária e vai agir sôbre o feto através do mesmo mecanismo de ação na mãe, ou seja, a depleção das catecolaminas. Embora na maioria dos casos a sua ação sôbre o feto não se manifeste, talvez porque na maioria dos casos seja usada a curto prazo, eventualmente encontraremos recém-nascidos que apresentam um quadro típico de intoxicação reserpínica; êsses recém-nascidos apresentam congestão nasal, bradicardia, letargia e hipotermia conseqüente à ação sôbre os centros termorreguladores; o diagnóstico nunca é fácil, porque, a não ser a congestão nasal, outros sintomas podem ser atribuídos à acidose metabólica, por sua vez secundária à insuficiência placentária que essas pacientes apresentam com freqüência; a gasometria do sangue fetal mostrando pH, pO2, pCO2, etc., normais, poderá ser decisiva para o diagnóstico. O tratamento será sintomático, assegurando-se ao feto condições adequadas de oxigenação e temperatura (1).

APRESOLINA — A hidralazina, droga ideal no tratamento da hipertensão da eclâmpsia, não tem sido utilizada em nosso meio pela inexistência da forma injetável, indicada na urgência. Não tem ação sôbre o feto, a não ser, de forma indireta, através de uma redução exagerada dos níveis tensionais maternos, o que poderia determinar uma redução brusca no fluxo sanguíneo uterino, produzindo a morte do feto.

HEXAMETÔNIO — Ultrapassa a barreira placentária, embora os níveis sanguíneos fetais não alcancem mais de 50% dos níveis maternos; têm sido descritos casos de íleo paralítico em recém-nascidos de mães em tratamento com a droga; de qualquer forma, é uma droga em desuso, principalmente em doença hipertensiva específica da gravidez (1).

VII — *DIURÉTICOS*

TIAZIDAS — OUTROS DIURÉTICOS — Drogas de uso amplamente difundido em obstetrícia, têm tido um valor inestimável no tratamento de pacientes hipertensas, cardiopatas, toxêmicas primárias, etc., durante a gravidez.

Embora sem ação teratogênica, e relativamente seguras com relação a outros efeitos sôbre o feto, a verdade é que não são totalmente destituídas de riscos, e há na literatura referências a alguns casos de recém-nascidos gravemente lesados, possìvelmente em conseqüência do uso, pela mãe, de diuréticos tiazídicos; assim, Rodrigues & cols. (apud Thalhammer) descrevem sete casos, sem correção percentual, de púrpura trombocitopênica em recém-nascidos, e que atribuem ao uso, por parte da mãe, de tiazídicos (1, 29).

Entretanto, se fatos como êsses devem levar-nos a redobrar os cuidados na indicação da medicação e na observação do recém-nascido, não são suficientes para tornarem a tiazida uma droga contra-indicada — uma vez que, nas mãos de gente com bastante experiência, têm se mostrado droga bastante segura.

De qualquer forma, as tiazidas, pelo menos em nosso meio, e pelo menos na atualidade, embora ainda bastante utilizadas, têm perdido terreno para uma droga mais nova, ***o fursemide,*** droga que além de produzir diurese abundante em tempo menor, aparentemente, pelo menos em alguns casos de insuficiência renal aguda em que têm sido utilizadas em altas doses, e isto é sugestivo, é destituída de qualquer toxicidade.

Sôbre o feto e o recém-nascido, ainda, como em relação a qualquer droga nova, paira uma interrogação sôbre sua ação; até agora não foi demonstrada nenhuma patologia fetal que pudesse, inequìvocamente, ser atribuída ao fursemide.

VIII — *DIGITÁLICOS*

DIGITAL — Seguramente ultrapassa a barreira placentária; comprovadamente impregna o miocárdio fetal. Entretanto, não tem sido observada qualquer ação nociva sôbre o feto, o que faz com que seja uma droga que pode ser usada com segurança durante a gravidez (1, 10, 17).

IX — *ANTICOAGULANTES*

Sôbre o uso de anti-coagulantes durante a gravidez também o pensamento não é uniforme entre os diversos autôres, isto é, não é uniforme no que se refere aos cumarínicos, uma vez que há uma concordância geral de que a heparina, por não ultrapassar a barreira placentária (dado o seu elevado pêso molecular), não tem qualquer ação sôbre o feto.

Mas, sendo bem conhecidas as dificuldades que oferecem os tratamentos a longo prazo com heparina, sempre se coloca a questão de como e quando usar os anti-coagulantes cumarínicos, bem como permanece a dúvida sôbre sua ação sôbre o feto. Assim, se há autôres que negam essa ação, outros relatam casos de incoagulabilidade no sangue fetal com graves repercussões, inclusive morte; Joseph e cols. por exemplo, relatam 16 casos de recém-nascidos com síndromes hemorrágicas conseqüentes ao uso de anti-coagulantes.

0 problema, aqui também, parece estar relacionado a esquemas, a maiores ou menores cuidados tomados na administração da droga, a maiores ou menores reduções determinadas na atividade protrombínica. Aparentemente, os casos de grande repercussão fetal estão entre aquelas pacientes cuja atividade do complexo protrombínico foi reduzida a 20% ou menos.

Embora não tenhamos experiência suficiente com o uso destas drogas, preferimos ficar com a clara explicação de Mendelson, cuja envergadura científica oferece suficiente respaldo às suas afirmações. Assim, na sua experiência, relata que para evitar complicações hemorrágicas, quer na mãe, no transcurso do parto, quer no feto ou recém-nascido, o cuidado primordial tem sido não permitir que o tempo de protrombina ultrapasse de 35 segundos, e reduzí-lo para 25 segundos quando a gravidez se aproxima do têrmo; com êsses cuidados, não tem observado em grande número de casos acompanhados, qualquer efeito adverso quer sôbre a mãe, quer sôbre o feto ou recém-nascido (1, 10, 17).

X — *CATECOLAMINAS*

Catecolaminas (1) — Bastante avaliados os seus efeitos — experimentalmente, parece que o feto reage às catecolaminas de forma similar ao adulto; entretanto, na prática essas alterações ou não ocorrem numa escala muito pequena, não podendo ser detectadas; e isso acontece mesmo em situações onde os níveis maternos aumentam bastante. A explicação mais razoável para isso é que o feto estaria protegido pela mono-amino-oxídase existente na placenta; funcionaria aqui, então, e de modo eficaz, a barreira placentária, mantendo constantes no feto os níveis de drogas que podem variar na mãe por uma grande variedade de causas. Em função também dêsses aspectos deve-se res-

saltar o cuidado a tomar na prescrição de drogas (tranqüilizantes) cuja ação se faça através de inibidores da MAO; embora não tenham qualquer ação sôbre o feto, são drogas que eliminam um dos fatôres de manutenção da homeostase fetal.

XI — *DROGAS ANESTÉSICAS, HIPNÓTICAS E TRANQUILIZANTES*

FENOTIAZINAS — Drogas amplamente utilizadas em obstetrícia, têm sido empregadas não só durante a gravidez, mas também durante o parto. Durante a gravidez têm sido utilizadas principalmente durante o primeiro trimestre, como tratamento sedativo e anti-emético; não é entretanto a medicação mais usada com essa finalidade. Não há, até agora, referência a qualquer efeito lesivo sôbre o ôvo.

Seu uso é freqüente durante o trabalho de parto, onde, principalmente em nosso meio, se torna um dos elementos básicos nos esquemas que visam a remissão da dor durante o trabalho de parto. Isoladas ou associadas a outras drogas (principalmente à meperidina), a ação nociva que tem sido mais temida nas fenotiazinas tem sido a possibilidade de provocar um quadro de icterícia colestática; entretanto, à medida que aumenta a experiência com as fenotiazinas, cresce o número de trabalhos que não conseguiram demonstrar êsse efeito, mesmo quando, nas casuísticas existem prematuros. Assim por exemplo, Ullery e Potts, analisando 400 casos não observaram qualquer efeito sôbre o recém-nascido, muito embora tenham dosado a droga em 25 recém-nascidos escolhidos ao acaso e a tenham encontrado presente em ***todos os casos,*** até quatro horas após. Conclusões similares são as obtidas por Bennett, Bair, Apgar e Burns, Adams e Johnson, que são taxativos em afirmar que as fenotiazinas nas doses utilizadas em obstetrícia, não são causa de icterícia no recém-nascido.

Do nosso ponto de vista, as fenotiazinas são drogas de grande valor em obstetrícia, em especial durante o trabalho de parto e não parecem ter qualquer ação nociva sôbre o feto e o recém-nascido.

Entretanto, como ocorre com muitas drogas, os estudos a longo prazo ainda são muito pobres e não se pode afirmar que não haja efeitos inaparentes na hora do parto e que só se manifestem mais tarde, na infância e adolescência.

Dentro das possibilidades, o que resta aos médicos, em especial obstetras e pediatras, é o estudo prospectivo das crianças que nasceram de mães que tenham recebido tal medicação. E' a única possibilidade de, no futuro, podermos traçar exatamente qual a repercussão do uso dessa droga sôbre o feto e o recém-nascido.

HIPNÓTICOS — Os oxi e os tio-barbituratos cruzam ràpidamente a placenta e alcançam altos níveis na circulação fetal, níveis situados em tôrno de 80% dos níveis maternos; êsses níveis são atingidos den-

tro de três minutos a partir da administração e três a quatro horas após, ainda se pode detectar o barbitúrico na circulação fetal. Concentrações maiores são obtidas no feto às custas de injeções repetidas; doses únicas, mesmo maiores, determinarão concentrações fetais menores.

Do ponto de vista de repercussão sôbre o feto, a mais importante, e mais relatada, é a ação depressora sôbre o centro respiratório, encontrada no recém-nascido que nasce sob o efeito da droga; embora essa depressão não seja, inicialmente, sintoma de acidose respiratória ou metabólica, cria problema para o recém-nascido, obrigando à execução de manobras de reanimação principalmente nos casos de maior gravidade; a ausência, tão freqüente em nosso meio, de pessoal treinado para essa tarefa poderá fazer com que o quadro se complique e haja complicações neonatais.

Felizmente, por não serem drogas analgésicas, e não fazerem parte dos esquemas habitualmente utilizados, os barbitúricos não têm sido utilizados durante o trabalho de parto, inexistindo, portanto, na prática, os problemas anteriormente citados; seu uso é maior como método de indução nos casos que requerem anestesia geral; mas nesses casos, as doses são únicas, o feto costuma ser retirado ràpidamente, sendo, na prática, raras as depressões fetais atribuíveis ao barbitúrico. Têm sido utilizadas mais comumente as formas orais, em especial o secobarbital que, em doses de 100 a 200mg é empregado no tratamento da insônia e para tranqüilizar a mãe nos períodos prodrômicos do parto. Nessa forma e nessas concentrações, a medicação não tem qualquer efeito sôbre o feto.

Um outro aspecto a ser abordado sôbre os hipnóticos, está mais no plano teórico do que no prático; está mais no terreno da especulação do que no da afirmação. Tem relação com a possível ação que teriam os barbitúricos (assim como a clorpromazina e o meprobamato) de determinar um amadurecimento prematuro de algumas enzimas, em especial a glicuronil-transférase; e isso teria como conseqüência um aumento na conjugação da bilirrubina; com a bilirrubina conjugada, ao contrário da não conjugada, não tem passagem fácil na barreira placentária, não poderá ser depurada no organismo materno; isto poderia ser causa de hiperbilirrubinemia, em especial naqueles casos em que já houvesse um fator, hemólise, por exemplo, determinando um aumento da oferta da bilirrubina não conjugada ao fígado (10, 31).

A baixa capacidade que tem o organismo do recém-nascido para eliminar o barbitúrico faz com que seus níveis sejam mais duradouros do que no adulto. Entretanto, a não ser nas primeiras horas, não se detecta depois qualquer ação dessas drogas sôbre o recém-nascido. Entretanto, não se pode afirmar que, a longo prazo, não possam aparecer outras manifestações conseqüentes ao seu uso. Como com tantas outras drogas, também aqui o estudo permanece em aberto e qualquer contradição, por menor que seja, será de inestimável valor para aumentar nossa segurança no manuseio de drogas durante a gravidez.

MORFINA — MEPERIDINA — Com relação à morfina, não há necessidade de maiores comentários, uma vez que é uma droga em desuso no trabalho de parto; durante a gravidez, se houver indicação, em função de patologia coexistente, poderá ser utilizada sem restrições, uma vez que não tem qualquer ação direta sôbre o ôvo, qualquer que seja o estágio da gravidez.

A meperidina, por outro lado, é uma medicação amplamente usada na grávida, principalmente durante o parto. Usada durante a gravidez, e então a indicação costuma ser não obstétrica, os comentários são os mesmos feitos para o uso da morfina.

Usada durante o trabalho de parto, durante muito tempo tem provocado, nos obstetras, um mêdo de que possa determinar grave depressão respiratória no recém-nascido. Tão grande e tão duradoura tem sido essa preocupação, que tem sido regra geral a não utilização dessa droga nas últimas quatro horas que antecedem o parto. Além disso, há autôres que não utilizam essa droga se não houver à mão medicação para minimizar o seu efeito (naline e lorfan).

A verdade — e os sucessivos, abundantes e bem feitos trabalhos que surgem na literatura têm mostrado — é que essa preocupação tem sido muito exagerada. Se é verdade que a meperidina pode deprimir o feto, êsse risco aparentemente é mais teórico do que prático. Sucessivos trabalhos relacionando índice de Apgar e administração de meperidina em distintos intervalos antes do parto, não têm mostrado qualquer alteração que tenha significação estatística.

Enfim, embora se deva continuar a ter cuidado na administração de meperidina, em especial naqueles casos que já tenham um outro fator predisponente à dificuldade respiratória (sofrimento, prematuridade...), a verdade é que podemos e devemos considerar essa droga, de tamanho valor em obstetrícia, como uma medicação segura, e, em têrmos gerais, pràticamente destituída de riscos para a mãe e para o feto.

DIAZEPAN — Droga relativamente nova, é mister que aumente bastante o número de observaçeõs com o seu uso para que se possam tirar conclusões definitivas.

Tem sido bastante utilizada durante o trabalho de parto, embora, no nosso entender, não supere nem substitua a contento as outras drogas clàssicamente usadas. Tem sido, também, bastante usada na toxemia da gravidez, principalmente no tratamento das convulsões. Usada nas indicações citadas a droga é bastante segura, do ponto de vista fetal; o Apgar médio dos recém-nascidos não parece ser mais baixo do que aquêle encontrado nos recém-nascidos de mães que não receberam a medicação.

As exceções têm sido encontradas naqueles casos em que a dose excedeu em muito o habitualmente usado; nesses casos, tem sido notada uma hipotonia acentuada nos RN, embora as dosagens bioquímicas permaneçam normais.

Quanto à possibilidade de que possa ter ação teratogênica, ainda

é impossível qualquer conclusão, uma vez que, o uso nessa fase da gravidez é muito restrito, havendo insuficiência de dados na literatura.

Então, e por enquanto, pode-se dizer que o diazepan pode ser usado com tranqüilidade no final da gestação e trabalho de parto. Seu uso a longo prazo e, principalmente, no primeiro trimestre, deve merecer o mesmo cuidado que se tem com tôda droga nova, ainda não suficientemente testada.

ANESTÉSICOS GERAIS (1) — Com exceção dos barbitúricos, utilizados às vêzes em indução anestésica e que podem, como vimos anteriormente, determinar depressão respiratória no RN, os outros agentes usados atualmente em anestesia geral não têm qualquer ação sôbre o feto, mas poderão, eventualmente, ser nocivos de forma indireta assim:

ciclopropano: droga utilizada em alta concentração de oxigênio, ótima em casos de sofrimento fetal; poderá, entretanto, ser causa de alterações cárdio-circulatórias maternas com repercussão sôbre o fluxo útero-placentário, e, conseqüentemente, sôbre o feto;

protóxido de azoto: também das mais utilizadas em analgesia e anestesia obstétrica, o protóxido é uma medicação de grande segurança, uma vez que não ultrapassa a placenta em quantidades apreciáveis; sua indicação poderá ser contestada em casos de sofrimento fetal, por ser utilizado em menores concentrações de oxigênio (70%) para níveis anestésicos);

éter: a mais antiga das drogas, atualmente em uso; a sua segurança e a sua eficácia, já suficientemente comprovadas, fazem com que continue sendo uma das drogas anestésicas mais utilizadas. Sua única desvantagem seria o fato de não se prestar para a indução anestésica, exigindo a associação com outras drogas, em geral barbitúricos;

halotano: aparentemente sem ação sôbre o feto; entretanto é uma droga menos usada do que as outras pelas acentuadas hipotensões que pode determinar; então sim, por redução do fluxo útero-placentário, haverá repercussão sôbre o feto.

XIII — *ANALGÉSICOS*

SALICILATOS — Com relação ao uso dos salicilatos, dois aspectos podem ser abordados.

O primeiro teria relação com efeitos teratogênicos observados em animais de laboratório (microcefalia, estenose de esôfago) (34). Êsse aspecto não parece ser importante, na clínica, por duas razões: primeiro, porque até hoje, apesar do longo uso dos salicilatos, em qualquer fase da gestação, não tem sido, na prática, observada qualquer ação teratogênica que a êles pudesse ser atribuída; segundo, porque não parece possível transportar, idênticamente para o humano, experiências com animais, seja pela diferença de responsividade, seja pelas diferenças de doses (a dose teratogênica em animais de laboratório, ...

Cátedra de Terapêutica Clínica

250mg/kg/dia, está muito acima da dose que habitualmente um médico prescreve a suas pacientes) (1, 34).

O segundo aspecto seria com referência a quadros raros de hemólise fetal que eventualmente têm sido observados. Nêsses casos, entretanto, mais do que ao uso de salicilatos, devemos dar importância à deficiência de G 6 P D, um defeito genético do eritrócito fetal que o torna sensível, não só aos salicilatos, mas também a outras drogas como as sulfas e os anti-maláricos. Em suma, até agora, o uso dos salicilatos durante a gravidez parece ser bastante seguro (1).

XIII — *DROGAS ANTI-EMÉTICAS*

As drogas mais estudadas têm sido a meclicizina, a clorciclizina e a ciclizina. E' importante que se tenha um conhecimento razoável, o mais amplo possível, sôbre a ação dessas drogas, por vários motivos, dos quais entendemos como principais os seguintes: a) são drogas muito utilizadas durante a gravidez; b) são drogas utilizadas principalmente, no primeiro semestre, justamente a época de instalação das malformações; c) são drogas que ultrapassam a barreira placentária (6).

E' indubitável que essas drogas têm efeitos teratogênicos e letais sôbre animais de laboratório (22, 34) e isto está de acôrdo com a experiência de Wilson (34) e está, também, concorde com as conclusões do ***Ad Hoc Advisor Commitee on The Teratogenic Effect of Certain Drugs,*** que, reunido em 1965, examinou tôda pesquisa médica existente até então sôbre o uso dessas drogas (25).

Entretanto, a experiência clínica não mostrou que essas conclusões possam ser transportadas para a raça humana, o que pode ser devido a duas causas: ou que a ação teratogênica seja uma resposta quantitativa e não qualitativa, isto é, as doses habituais de 2mg/kg/dia, bem menores do que as doses experimentais (acima de 20mg/kg/dia), não têm efeito teratogênico ou que a observação não tenha abrangido ainda, um número suficiente de casos que permita uma conclusão (22, 25, 39). De qualquer forma, a palavra definitiva ainda não foi dada, e ainda hoje, cinco anos depois, parecem-nos corretas e oportunas as observações do ***AHACTED:***

a) considerar que talvez o uso dessas drogas seja desnecessário, uma vez que, como medicação anti-emética, é possível que não tenham qualquer valor. Nessas condições, usá-las será submeter o feto a um risco completamente desnecessário;

b) evitar o seu uso durante o primeiro trimestre da gravidez;

c) usar a medicação em doses parcimoniosas;

d) fazer um estudo prospectivo sôbre seus efeitos, isto é, anotar cuidadosamente qualquer efeito no recém-nascido que possa, eventualmente, mesmo na dúvida, ser atribuído ao uso dessas drogas.

Uma vez que não há dados atualmente, suficientes para prescrever o uso dessas drogas, essa conduta parece-nos não só cautelosa como

também uma conduta com ampla possibilidade de levar-nos, no futuro, a conclusões definitivas sôbre a ação dessas drogas sôbre o desenvolvimento do ôvo.

XIV — *OUTRAS DROGAS*

a) NICOTINA — E' muito comum ouvir-se dizer que é maior a incidência de prematuros e nati-mortos entre as mulheres grandes-fumantes. Isto, entretanto, à luz da análise científica, não parece verdadeiro — ou, pelo menos, não parece uma verdade inteira.

Assim, se por um lado, em animais de laboratório, usando nicotina sob forma injetável, em doses bem maiores do que aquelas absorvidas no consumo de um cigarro, aquêles fatos aparecem e aumenta o número de nati-mortos e diminui a média ponderal dos recém-nascidos (3, 37), por outro lado isso não parece evidente quando se analisa um grupo importante de fumantes. Nêsse sentido, parece-nos extremamente válido o trabalho de Comstock e cols. (5), que analisou a população permanente de Washington durante dez anos, separou para estudo as mulheres que pariram nêsse período e fêz uma ampla análise no grupo das fumantes e não fumantes, fazendo uma série de combinações (com as condições de moradia, com o grau de instrução, com o tipo de emprêgo, com o número de filhos, etc.) — a conclusão dessa análise foi de que, com exceção da média ponderal (não prematuridade), que realmente foi menor no grupo das fumantes, as outras diferenças estavam sempre relacionadas com fatôres sócio-econômicos diversos num e noutro grupo. Não houve diferença na nati-mortalidade.

Em suma, fumar ou não fumar continua a ser, ainda, um assunto em discussão. De qualquer modo, fumar com moderação, certamente não tem qualquer repercussão sôbre a gravidez e o RN.

b) INIBIDORES DA COLINESTÉRASE — Não há suficiente informação sôbre a repercussão dessas drogas sôbre a gestação, talvez pela raridade de sua indicação durante a gravidez.

Entretanto, embora não pareça haver qualquer repercussão sôbre o feto, tem sido observada ***fraqueza muscular transitória*** em 10 a 20% de RN de mulheres que estiveram em tratamento com essas drogas, para miastenia grave (1).

c) CURARE — Embora o curare passe a placenta, está já sobejamente provado que o faz sempre em quantidades mínimas, não tendo conseqüentemente qualquer repercussão sôbre o feto ou recém-nascido.

d) DOPAMINA — Droga de utilização bastante restrita, vem sendo usada, atualmente, no tratamento da doença de Parkinson. Conseqüentemente, é muito difícil avaliar sua ação sôbre a gravidez. Entre-

tanto há alguns estudos sôbre sua ação, em animais de laboratório; mas, mesmo aí, as conclusões ainda são muito vagas. O que se pode dizer é que talvez possa estimular as adrenais do feto e ter, através de um prolongado estresse suprarrenal, efeitos secundários no desenvolvimento pós-natal; por outro lado, êsses efeitos poderiam também ser secundários a distúrbios na função placentária, causados pela dopamina (26).

e) GLUCAGON — Outra droga de uso bastante restrito, que torna bastante limitadas quaisquer conclusões sôbre sua ação sôbre a gestação. Entretanto, há referências de alguns autôres de que poderia causar retardo no desenvolvimento fetal — e o mecanismo invocado como causa seria a menor quantidade de glicose oferecida ao feto, em conseqüência do maior consumo por parte da mãe (glucagon — hiperglicemia-hiperinsulinismo — maior consumo materno — menor oferta ao feto. E' preciso, entretanto, que se multipliquem os estudos com essa droga para que se possam tirar conclusões realmente válidas (30).

SUMMARY : The authors study the effects of the drugs in the fetus and newborn. The list of drugs is parcial and the drugs are included not to be incriminated but to be discussed. The hazards of the therapeutic in pregnancy are suggested. The medications during pregnancy should be clearly indicated on medical grounds, and the indications should be serious, not trivial.

Quadro I — Recém-nascidos femininos com virilização não adrenal

Medicamento dado à mãe	N.º DE R. N. MASCULINIZADOS			Dose diár. mg.	Mães virilizadas
	Estudados por Wilkins	Est. por outros	Total		
Etinil-testosterona	18	16	34	20-200	2
Noretindrona	5	30	35	10-40	3
Noretinodrel e etinil-estradiol	—	1	1	10	1
Testosterona e andrógenos conhecidos	1	14	15	3-10	+(?)
Progesterona (IM)	2	—	2	50-100?	...
Dietilestilbestrol	—	4	4	5-75	...
Nenhuma	4	6	10	...	2
Total	30	71	101		

Apud Lawson Wilkins JAMA 172: 1028, 1960

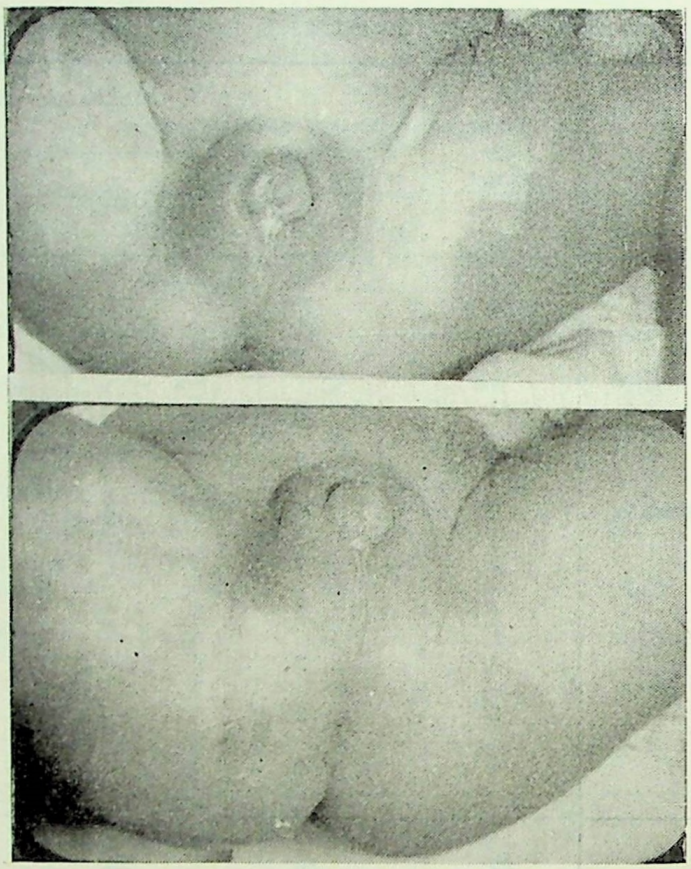
Quadro II — Resumo do uso de agentes anti-câncer relatados durante a gravidez

Droga	Total de casos	Droga dada durante o primeiro trimestre	Efeitos no recém-nascido	
			abôrto	malformação
Aminopterina	27	27	23	6
Metotrexate	6	3		
Mercaptopurina	21	6		
Busulfan	10	9		1 *
Mostarda nitrogenada	7	4	2	
Clorambucil	3	1	1	1 *
Ciclofosfamida	2	1		1
Vinblastina	4	2		
Colcemide	3	2		
Uretana **	4	4		
Total	87	58	26	9

* Etiologia da anormalidade: não clara.

** Acrescentado um caso pessoal de um dos autôres (P. L. Costa)[6]

Copiado de Stutzman e Sokal[28]



Figs. 1 e 2 — Um caso observado por um dos autores (P.L.C.). Pseudo-hermafroditismo induzido pela nor-etisterona.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1 — ADAMSONS JR., K. & JOELSSON, I. — The effects of pharmacologic agents upon the fetus and newborn. **American Journal of Obstetrics and Gynecology, 96:437-60, Oct.1, 1966.** |Currents developments; an evaluation|

2 — BARNES, A.C. — «The fetal environment; drugs and chemicals.» In: Id. — **Intrauterine development.** Philadelphia, Lea & Febiger, 1968. Cap.19, p.362-77.

3 — BECKER, R.F.; LITTLE, C.R.D.; KING, J.E. — Experimental studies on nicotine absortion in rats. III. Effetc of subcutaneous injection of small chronic upon mother, fetus, and neonate. **American Journal of Obstetrics and Gynecology, 100:957-68, Apr.1, 1968.**

4 — BLACK, J.A. & BENTLEY, J.F.R. — Effect on the foetus of androgens given during pregnancy. **The Lancet, 1:21-4, Jan.3, 1959.**

5 — COMSTOCK, G.W. & LUNDIN, F.E. — Parental smoking and perinatal mortality. **American Journal of Obstetrics and Gynecology, 98:708-18, Jul.1, 1967.**

6 — COSTA, P.L. — Iatropatologie hormonial em ginecologia pediátrica. **Revista de Ginecologia e Obstetricia, 123:85-96, 1968.**

7 — COSTA, P.L. — Leucemia e gravidez. **Revista de Ginecologia e d'Obstetricia, 100:** 909-14, jun. 1957.

8 — COULSON, A.S.; SUMMERS, L.J.; INMAN, D.R. — Teratogenesis and lymphocyte stimulation. **British Medical Journal, 3:52, Jul. 5, 1969** |Correspondence|

9 — DELASCIO, D. — Quimioteratogênese. **G.O.: Revista de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia, 1:8-35, abr. 1967.**

10 — HAZARDS of drug prescribing in pregnancy. **British Medical Journal, 3:220-3,** Jul.23, 1967 |Today's drugs|

11 — HERRMANN, H. — «Chemical causes of birth defects». In: FISHBEIN, M. — **Birth defects.** Philadelphia, J.B. Lippincott, 1963. Cap. 18, p.181-98.

12 — JACOBSON, B.D. — Abortion: its prediction and management; clinical experience with Norlutin. **Fertility and Sterility, 12:474-85, Sep./Oct. 1961.**

13 — JONES, H.W. & HELLER, R.H. — **Pediatric and adolescent gynecology.** Baltimore, Williams & Wilkins, 1966. p.181-274.

14 — JONES, H.W. & SCOTT, W.W. — **Hermaphroditism; genital anomalies and related endocrine disorders.** Batimore, Williams & Wilkins, 1958.

15 — JOST, A. — «Biologie des androgênes chez l'émbrion.» In: RAPPORT DE LA RÉUNION DES ENDOCRINOLOGISTES DE LANGUE FRANÇAISE, 3°. Paris, Masson, 1955. p.160-80.

16 — KIRK, R.L. — Standardization of procedures for chromosome studies in abortion. **Bulletin of the World Health Organization, 34:765-82, 1966** |Separata|

17 — MENDELSON, C.L. — «The heart and the circulatory system in pregnancy.» In: GREENHILL, J.P. — **Obstetrics.** Philadelphia, W.B. Saunders, 1965. Cap.41, p.638-73.

18 — MURPHY, M.L. — «Teratogenic effects of tumor-inhibiting chemicals in the foetal rat.» In: WOLSTENHOLME, G.E.W. & O'CONNOR, C.M. — **Ciba Foundation on congenital malformations.** London, J. & A. Churchill, 1960. p.78-114.

19 — NOMURA, T. — «Management of animals for use in teratological experiments.» In: NISHIMURA, H. & MILLER, J.R. — **Methods for teratological studies in experimental animals and man.** Tóquio, Igaku Shoin, 1969. p.3-15.

20 — OVERZIER, C. — **La intersexualidad.** Barcelona, Científico-Médica, 1963.

21 — PENROSE, L.S. — «Genetical causes of malformations and the search for their origin.» In: WOLSTENHOLME, G.E.W. & O'CONNOR, C.M. — **Ciba Foundation Symposium on congenital malformations.** London, J. & A. Churchill. 1960. p.22-31.

22 — POSNER, H.S. et alii — Experimental alteration of the metabolism of chlorcyclizine and the incidence of cleft palate in rats. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 155:**494-505, Mar. 1967.

23 — POTTS, C.R. & ULLERY, J.C. — Maternal and fetal effects of obstetric analgesia; intravenous use of promethazine and meperidine. **American Journal of Obstetrics and Gynecology, 81:**1253-9, Jun. 1961.

24 — REIS, R.A.; COSTA, E.J. de; ALLWEISS, M.D. — **Diabetes and pregnancy.** Springfield, Charles C. Thomas, 1952. p.32.

25 — SADUSK, J.F. & PALMISANO, P.A. — Teratogenic effect of meclizine, cyclizine, and chlorcyclizine. **The Journal of the American Medical Association, 194-**987-9, Nov. 29, 1965.

26 — SAMOJLIK, E.; KHING, O.J.; CHANG, M.C. — Effects of dopamine on reproductive processes and fetal development in rats. **American Journal ob Obstetrics and Gynecology, 104:**578-85, Jun. 15, 1969.

27 — SILVER, H. — «Cloranfenicol.» In: SILVER, H.K.; KEMPE, C.H.; BRUYN, H. B. — **Manual de pediatria.** 3.ed. México, El Manual Moderno, 1966. Cap. 8, p.118.

28 — STUTZMANN, L. & SOKAL, J.E. — Use of anticancer drugs during pregnancy. **Clinical Obstetrics and Gynecology, 11:**416-27, Jun. 1966.

29 — THALHAMMMER, O. — **Patologia pré-natal.** Barcelona, Salvat, 1970.

30 — TYSON, J.E.; KINCH, R.A.; STEVENSON, J.A.F. — Glucagon and fetal growth in the rat. **American Journal of Obstetrics and Gynecology, 101:**834-8, Jul. 15, 1968.

31 — ULLERY, J.C. & BAIR, J.R. — Maternal-fetal effects of propiomazine-meperidine analgesia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology, 84:**1051-6, Oct. 15, 1962.

32 — WARREL, D.W. & TAYLOR, R. — Outcome for the foetus of mothers receiving prednisolone during pregnancy. **The Lancet, 1:**117-8, Jan. 20, 1968.

33 — WILKINS, L. — Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins. **The Journal of the American Medical Association, 172:**1028-32, Mar. 5, 1960.

34 — WILSON, J.G. — «Teratological and reproductive studies in non-human primates.» In: NISHIMURA, H. &. MILLER, J.R. — **Methods for teratological studies in experimental animals and man.** Tóquio, Igaku Shoin, 1969. p.16-33.

35 — WOOLAM, D.H.M. & MILLEN, J.W. — «The modification of the activity of certain agents exerting a deleterious effect on the development of the mammalian embryo.» In: WOLSTENHOLME, G.E.W. & O'CONNOR, C.M. — **Ciba** Foundation Symposium on congenital malformations. J. & A. Churchill, 1960. p.158-77.

36 — YACKEL, D.B.; KEMPERS, R.D.; MCCONAHEY, W.M. — Adrenocorticosteroid therapy in pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology, 96:** 985-9, Dec.1, 1966.

37 — YOUNOSZAI, M.K.; PELOSO, J.; HAWORTH, J.C. — Fetal growth retardation in rats exposed to cigarette smoke during pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology, 104:**1207-13, Aug.15, 1969.

Ernesto da Fontoura, 1401 — Pôrto Alegre, RS, Brasil