

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher 2023/2

Porto Alegre 2024
UFRGS

Teratógenos e estratégias de prevenção de malformações congênitas: uma revisão de literatura

*Amanda Calage Pinto
Artur Zanelatto Santos
Bruno Natanael Vieira
Isabella Passos dos Santos
Maria Eduarda Ribas dos Santos
Sofia Simoni Rossi Fermo
Felipe Jung Spielmann
Daniela Vettori*

Teratógenos são definidos como agentes ambientais – tais como fármacos, vírus, déficits nutricionais e elementos físicos ou químicos – que, em contato com o embrião ou feto, podem levar a anomalias congênitas, ocasionando alterações morfológicas ou funcionais permanentes [30]. Estima-se que, mundialmente, de 3 a 6% dos nascidos vivos apresentem alguma anomalia congênita [46], algo que, no Brasil, representa a segunda principal causa de mortalidade em crianças com menos de cinco anos de idade [31]. A ocorrência de uma anomalia congênita depende, por sua vez, de vários fatores de risco, incluindo o teratógeno envolvido, o período de exposição e suas interações com o genoma da mãe e do feto, além de outras variáveis, como, por exemplo, fatores nutricionais.

Sendo assim, este trabalho objetiva revisar as principais informações sobre o potencial de teratogenicidade de fármacos utilizados na gestação. A revisão da literatura é apresentada segundo a classificação proposta pelo Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT), que divide os fármacos em: (i) com risco definido e sem benefício que justifique o uso na gestação; (ii) com risco, mas com justificativa de uso na gestação; e (iii) sem risco ou de risco baixo na gestação.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura realizada por meio do levantamento de artigos científicos na base eletrônica de dados da *United States National Library of Medicine/Medical Literature Analysis and Retrieval System* (PubMed/MEDLINE) no mês de dezembro de 2023. Foram utilizados os seguintes termos, combinados juntamente com o operador booleano "OR": "teratogens [mh] OR teratogen* [tiab] OR embryotoxin* [tiab] OR fetotoxin* [tiab]". A busca selecionou publicações com livre acesso à íntegra, centradas na temática, redigidas em língua inglesa e publicadas na última década – isto é, entre 2013 e 2023 –, o que resultou em 1.277 artigos; destes, 42 foram utilizados nesta revisão. Em tempo: para tratar da possível teratogenicidade da indometacina, foram incluídos, ainda, dois artigos de anos anteriores a 2013 [32, 34].

FÁRMACOS COM RISCO E SEM JUSTIFICATIVA DE USO NA GESTAÇÃO

RETINOIDES SISTÊMICOS (ISOTRETINOÍNA)

Os retinoides mais empregados em dermatologia são: tretinoína – padrão ouro para fotoenvelhecimento e também usado como agente comedolítico –, retinol, adapaleno, retinaldeído (todos de uso tópico), acitretina e isotretinoína (ambas de uso oral). Essa classe de fármacos age por meio da interação com os receptores nucleares de ácido retinoico (RARs), que são fatores de transcrição dependentes de ligantes. Em última instância, os retinoides ligados aos RARs atuam diminuindo ou aumentando a expressão genética, interferindo nos processos celulares. Os medicamentos antiacne – grupo em que se inclui a isotretinoína – estimulam a expressão do gene p53, o principal condutor entre as vias de sinalização ativadas e reduzidas, como a apoptose e a lipogênese [5].

A teratogenicidade representa o evento adverso mais grave da isotretinoína. Apesar da possibilidade de evolução normal em 65-85% das gestações, o risco de aborto espontâneo é de 10,9-20%, e a chance de ocorrerem defeitos congênitos é de aproximadamente 18-28% [23]. As principais anormalidades

estruturais associadas à exposição à isotretinoína na gestação incluem anormalidades craniofaciais (fenda palatina e micrognatia), do sistema nervoso central (microcefalia e hidrocefalia), cardiovasculares (malformações conotruncais) e tímica [20]. A hipótese para explicá-las é o aumento da apoptose das células da crista neural, as quais originam estruturas diversas, como ossos intramembranosos, cartilagens, nervos periféricos, células de Schwann e músculos [30]. O mecanismo proposto para explicar a morte celular programada das células da crista neural envolve a superexpressão do gene p53, isto é, um fator de transcrição pró-apoptótico. Além disso, quando há exposição documentada à isotretinoína durante o período crítico de desenvolvimento, um exame de ultrassom com morfologia normal no segundo trimestre pode mascarar sequelas de neurodesenvolvimento, já documentadas mesmo na ausência de defeitos estruturais [20].

Diversos programas, incluindo o Programa de Prevenção da Gravidez (PPP) na Europa e o iPledge nos Estados Unidos, têm sido implementados para evitar gravidezes durante o uso da isotretinoína. O programa iPledge, por exemplo, exige que mulheres com potencial para engravidar se abstenham ou se comprometam a usar duas formas de contracepção durante a terapia e por no mínimo 30 dias após a conclusão do curso de isotretinoína. Ademais, as pacientes devem comprovar dois testes de gravidez negativos, com um mês de intervalo, antes de iniciar o uso da isotretinoína; posteriormente, este controle deve ser feito de maneira mensal [26].

A meia-vida de eliminação da isotretinoína é de 29 horas. Sendo assim, em tese, a isotretinoína exógena deveria ser indetectável uma semana após a última dose; entretanto, o principal metabólito do fármaco possui uma meia-vida de eliminação de 50 horas e somente seria eliminado em 10 dias. Recomenda-se, por isso, que a contracepção seja mantida por um mês após a interrupção da terapia com isotretinoína [20]. Apesar dessas medidas de prevenção, a exposição inadvertida à isotretinoína durante a gravidez continua sendo um problema constante [20].

Por fim, a literatura constata que retinoides tópicos não apresentam evidência de teratogenicidade, haja vista que são pouco absorvidos pela pele íntegra. Todavia, o seu uso não deve ser encorajado durante a gravidez [41].

FÁRMACOS COM RISCO, MAS COM USO JUSTIFICADO NA GESTAÇÃO

ANTICONVULSIVANTES

A epilepsia é um distúrbio que afeta até 1% da população, sendo possível estimar que 0,5-0,6% de todas as gestações sejam expostas a um fármaco antiepiléptico (FAE) [45]. Há inúmeras evidências associando a exposição a FAEs in utero à restrição do crescimento intrauterino, bem como a um aumento do risco de anomalias congênitas, tais como defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) e malformações cardíacas, craniofaciais, esqueléticas e de membros [42, 45], além de comprometimento neurocognitivo, efeitos comportamentais e transtorno do espectro autista (TEA) [33].

O risco de efeitos adversos fetais difere em relação ao fármaco empregado e, para alguns destes, à posologia. Embora o risco de malformações congênitas maiores esteja principalmente associado ao primeiro trimestre de gravidez, as influências no desenvolvimento cognitivo e comportamental podem se estender ao longo de toda a gestação. Nesse sentido, acreditava-se que as malformações congênitas ocorreriam mais frequentemente na vigência de politerapia do que em caso de monoterapia; no entanto, dados recentes sugerem que o tipo de antiepiléptico incluído no regime apresenta maior relevância que a politerapia em si [42].

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a teratogenicidade de FAEs, incluindo a depleção de ácido fólico, o estresse oxidativo e a indução de alterações na expressão gênica devido à inibição de histona deacetilases (HDACs) [35]. Os FAEs podem, segundo a literatura, antagonizar enzimas envolvidas no metabolismo do folato, comprometer sua absorção ou aumentar sua degradação. Por isso, como processos dependentes de folato são essenciais ao desenvolvimento fetal, medicamentos que alterem seu metabolismo podem exercer efeitos teratogênicos. O estresse oxidativo, por sua vez, pode levar à oxidação irreversível de ácido desoxirribonucleico (DNA), proteínas e lipídios, resultando na inativação de várias enzimas e culminando em morte celular. Por fim, a inibição de HDACs pode resultar na interrupção da proliferação e da diferenciação celular, bem como em apoptose [43].

Dentre os FAEs, o valproato (VPA) foi associado às maiores taxas de anomalias específicas. A prevalência de malformações maiores após exposição ao VPA in utero é de 10,9%. Crianças expostas ao VPA apresentam um risco aumentado de nascer com uma malformação quando comparadas às crianças de mulheres sem epilepsia e às crianças de mulheres com epilepsia não tratada, com a diferença de risco sendo de 8% e 6%, respectivamente. Há uma associação dose-resposta consistente [45], de modo que doses superiores a 1000mg diários de VPA relacionam-se a maiores riscos de malformações congênitas e a desfechos neurodesenvolvimentais adversos [20]. Nesse contexto, outra relevante preocupação relacionada ao uso de VPA é a sua associação com prejuízos no desenvolvimento cognitivo – evidenciados por uma redução do quociente de inteligência (QI) em uma magnitude suficiente para afetar desfechos educacionais e ocupacionais [42] – e neurocomportamental, havendo um aumento estimado em 4,4% do risco de TEA na prole exposta [33].

Por sua vez, sabe-se que a prevalência de malformações congênitas maiores em crianças expostas ao topiramato (TPM) aproxima-se de 4,3%. O risco de malformações é, então, maior do que em crianças nascidas de mulheres sem epilepsia, mas não supera os índices relativos às crianças nascidas de mulheres com epilepsia não tratada [43]. Ademais, dentre os FAEs, o TPM é o que se associa ao maior risco de restrição de crescimento intrauterino, de modo que fetos expostos a ele estão sob risco aumentado de serem pequenos para a idade gestacional. No entanto, este fármaco não está associado a desenvolvimento cognitivo adverso [42].

A carbamazepina (CBZ) – medicação de escolha para o tratamento de epilepsia na gestação até poucos anos atrás – associa-se a um risco de malformações maiores de cerca de 5%. Acredita-se que a incidência destas anomalias esteja proporcionalmente relacionada à dose [45]. Há evidências de que a CBZ esteja associada à restrição do crescimento intrauterino. Entretanto, este parece ser um fármaco bem tolerado em relação ao desenvolvimento do QI até a idade escolar [42].

Atualmente, os FAEs prioritariamente empregados durante a gestação são a lamotrigina (LTG) e o levetiracetam (LEV), os quais se relacionam às menores taxas de malformações. Estas são estimadas em 2,3% para a LTG e em 1,8% para o LEV, sendo, portanto, similares àquelas apresentadas por crianças não expostas a FAEs [42, 45]. Além disso, LTG e LEV não se associam a desenvolvimento neurocognitivo adverso [42].

As informações atualmente disponíveis permitem uma seleção racional de FAEs em mulheres em idade fértil, bem como o aconselhamento baseado em evidências sobre a otimização do tratamento antes da concepção [42]. A decisão de continuar o tratamento com FAEs durante a gravidez requer uma avaliação de risco-benefício [45]. Uma maneira recentemente estabelecida de prevenção é o emprego de doses subteratogênicas de medicamentos [35]. Em mulheres com epilepsia para as quais o ácido valproico é o anticonvulsivante mais eficaz, o medicamento deve, idealmente, ser empregado em monoterapia na menor dose possível durante a gestação [20].

PSICOFÁRMACOS

Estima-se que cerca de 10% das gestantes e 13% das puérperas enfrentam alguma questão de saúde mental, ao passo que pelo menos 10% delas utilizam psicofármacos durante a gravidez [12]. A farmacoterapia dos transtornos psiquiátricos (Tabela 1) expõe uma ampla gama de classes medicamentosas, o que reforça a necessidade de avaliar a produção científica sobre o tema.

Tabela 1. Farmacoterapia usualmente empregada em transtornos psiquiátricos frequentes

Transtornos psiquiátricos	Farmacoterapia empregada
Depressão	Antidepressivos: sertralina, bupropiona ISRS: citalopram, escitalopram, fluoxetina
TOC e ansiedade	ISRS
Transtorno bipolar	Estabilizadores humor: lítio Anticonvulsivantes: valproato, carbamazepina e lamotrigina Antipsicóticos atípicos: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina
Distúrbios do sono	Sedativos-hipnóticos: benzodiazepínicos, agonistas de receptores não-benzodiazepínicos Antidepressivos Antipsicóticos

TOC: transtorno obsessivo-compulsivo; ISRS: inibidores seletivos de recaptção de serotonina
Adaptado de Creeley & Denton, 2019

Segundo a literatura [40], os profissionais de saúde tendem a superestimar a teratogenicidade dos psicofármacos, destacando-se os benzodiazepínicos (BZDs), cuja utilização é tida como razoavelmente segura durante a gravidez e a lactação. De toda forma, há uma escassez de pesquisas em humanos [43]: enquanto alguns estudos não trazem associações de causa e efeito, outros alegam que a exposição no primeiro trimestre aos BZDs se associa a fendas orofaciais, defeitos cardiovasculares

e atresia do trato gastrointestinal. O risco intrínseco à classe farmacológica residiria na possível potencialização dos efeitos do GABA, um neurotransmissor que participa tanto da morfogenética embrionária quanto do desenvolvimento de tecidos não neurais, a exemplo do palato.

Uma vasta gama de fármacos se une aos BZDs na controvérsia acerca de seus potenciais teratogênicos, como se observa com os antipsicóticos, frequentemente prescritos para transtorno bipolar, esquizofrenia, depressão, ansiedade, insônia, autismo e, inclusive, náuseas no início da gravidez. Os riscos mais bem descritos incluem tanto a saúde materna – com relatos de ganho de peso, diabetes e sintomas extrapiramidais – quanto o desenvolvimento fetal e neonatal – incluindo malformações, instabilidade autonômica, distúrbios respiratórios e atrasos em marcos adaptativos, motores, comportamentais-socioemocionais e cognitivos [14, 15] –, além de haver registro de aumento nas taxas de cesariana, motivo pelo qual seu uso crônico deve ser evitado, sempre que possível. Todavia, há estudos que advogam que as drogas mais frequentemente prescritas – como olanzapina, risperidona e quetiapina – não parecem causar danos ao feto, sem evidências consistentes de padrões específicos de disfunções em membros ou órgãos [25].

Outro debate é construído em torno do uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) durante a gravidez, uma vez que estudos prévios citam malformações estruturais importantes, incluindo defeitos cardiovasculares – principalmente observados no primeiro trimestre de gestação – e outras associações adversas [19]. Embora haja divergências na literatura [7], a análise de milhares de recém-nascidos não indica um aumento geral no risco teratogênico, o que se une à constatação de que não há evidências fortes para estabelecer uma ligação causal para a ocorrência de autismo ou TDAH em crianças expostas a antidepressivos durante a gravidez. Via de regra, então, os medicamentos para manejo agudo ou crônico da depressão – isto é, ISRSs, inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina, antidepressivos tricíclicos, bupropiona, BZDs e, embora com menos dados disponíveis, inibidores da monoamina oxidase – têm bom perfil de segurança, desde que indicados e utilizados de forma apropriada [29].

O lítio, por outro lado, reúne literatura concordante entre si. Além de um rígido controle da saúde materna – com

monitoramento regular de seus níveis séricos, testes de função renal, provas tireoidianas e redução de dose pós-parto –, esse estabilizador de humor exige acompanhamento pré-natal criterioso em caso de exposição durante o primeiro trimestre da gestação, com aferição da translucência nucal e exame morfológico fetal de boa qualidade em 18 a 20 semanas [20]. Essas cautelas se relacionam com o risco de malformações congênitas [21] – principalmente defeitos cardíacos, como a anomalia de Ebstein –, que, todavia, é relativamente baixo. Por isso, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* e o *National Institute for Health and Care Excellence* recomendam que pacientes com doenças graves e alto risco de recidiva continuem utilizando lítio ao longo da gravidez [20].

Em suma, a gestão da saúde mental materna durante a gravidez e a lactação é um desafio complexo. Embora alguns fármacos já tenham sido associados a chances aumentadas de defeitos congênitos, os transtornos psiquiátricos devem ser valorizados, pois podem resultar em riscos significativos para a mãe e para o bebê [17]. Assim, além de ampliar as pesquisas sobre o tema, a conciliação criteriosa de condutas farmacológicas com outros métodos validados – como a psicoterapia – é importante para o manejo terapêutico das doenças psíquicas.

IMUNOBIOLOGICOS

Os imunobiológicos são medicamentos que objetivam modular a resposta imunomediada a partir de sua ação sobre alvos moleculares endógenos específicos – como citocinas pró-inflamatórias e receptores de membrana –, sendo utilizados principalmente no tratamento de doenças inflamatórias (como a doença inflamatória intestinal, a artrite reumatóide, o lúpus e a psoríase) [39]. Uma vez que as condições autoimunes ocorrem com maior frequência em mulheres na idade reprodutiva, é necessário analisar a continuação destes medicamentos em caso de gravidez, avaliando se existem riscos para o feto.

A decisão acerca da utilização de um imunobiológico durante a gestação envolve, em especial, três fatores: (i) contexto clínico; (ii) riscos associados, tanto para a gestante quanto para o feto; e (iii) idade gestacional. Mesmo os fármacos considerados apropriados costumam ter sua recomendação de uso interrompida a partir da 32^a semana de gestação, principalmente pela falta de

estudos em relação aos efeitos fetais a longo prazo. Em todo caso, medicamentos de baixo risco podem ser utilizados durante toda a gravidez ou ter seu uso iniciado durante esse período, desde que os benefícios da terapia superem seus riscos [1].

Os inibidores do TNF (anti-TNF), principais imunobiológicos em uso atualmente, são representados por infliximabe – uma molécula IgG1 –, adalimumabe – uma molécula IgG1 –, etanercepte – uma molécula de fusão IgG1 – e certolizumabe – uma molécula peguilada sem domínio Fc. Uma vez que as moléculas de IgG são transportadas ativamente através da placenta pelo receptor Fc, é possível observar que essa transferência é maior quando se trata do infliximabe, que deve ser interrompido na 18ª semana de gestação, e do adalimumabe, que deve ser descontinuado até a 32ª semana de gestação [36]. Com isso, tais fármacos são considerados seguros entre o primeiro e segundo trimestres gestacionais, principalmente devido ao fato de estudos não encontrarem evidência de embriotoxicidade, teratogenicidade e aborto espontâneo [22]. Etanercepte e certolizumabe são considerados mais seguros para gestantes, especialmente o certolizumabe, o fármaco de primeira escolha, que, por não possuir domínio Fc, não ultrapassa a barreira placentária. Logo, ambas as drogas podem ser utilizadas durante toda a gravidez, mas há associação, na literatura, de um caso de síndrome de Vater relacionada ao uso de etanercepte [22].

O tocilizumabe – um anticorpo monoclonal inibidor dos receptores de IL-6 – é utilizado principalmente para o controle da artrite reumatoide, sendo um dos únicos imunobiológicos contraindicados durante o período gestacional, já que estudos observaram um aumento no número de abortos – mas não de malformações – em pacientes em uso concomitante com metotrexato [22]. Somado a isso, a falta de dados acerca de sua utilização em monoterapia faz com que seu uso seja contraindicado para gestantes. Nesse sentido, constatações similares se aplicam ao abatacepte: estudos com animais demonstraram que o fármaco atravessa a barreira placentária e alcança concentrações próximas à do soro materno [22], mas, devido à carência de estudos em humanos, seu uso não é recomendado durante a gestação.

Existem, ainda, diversos outros imunobiológicos disponíveis no mercado e amplamente utilizados pela população, como rituximabe, anakinra, ustequinumabe, vedolizumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, tildraquizumabe, eculizumabe e

belimumabe [22]. Tais fármacos eram agrupados na categoria C da Food and Drug Administration, representando risco indeterminado e/ou falta de estudos. Como a doença ativa costuma representar, então, a maior ameaça para o feto, os baixos riscos teóricos conhecidos dos medicamentos acabam sendo compensados pela necessidade de tratamento [1].

Em resumo, ainda são poucos os estudos que abordam a teratogenicidade dos imunobiológicos. Por isso, com exceção dos anti-TNF, os demais fármacos – por disporem de dados limitados – devem ser utilizados com precaução e analisados de maneira individualizada, levando em conta a relação risco-benefício [22].

FÁRMACOS SEM RISCO OU DE RISCO BAIXO NA GESTAÇÃO

Mesmo a prescrição de medicamentos considerados seguros para uso durante a gestação deve ser conduzida com precaução. Sendo assim, as características dos fármacos e as particularidades de cada etapa gestacional devem ser analisadas durante a elaboração dos respectivos planos terapêuticos.

Antibióticos

A utilização de agentes antibióticos durante o período gestacional demanda uma avaliação criteriosa, com ponderação sobre os riscos e os benefícios da terapia – tanto para a gestante quanto para o feto – a curto e a longo prazos. Estima-se, nesse contexto, que aproximadamente 25% das gestantes recebam prescrição de antibióticos ao longo do período gestacional, visto que há associação entre determinadas infecções – respiratórias, urinárias e sexualmente transmissíveis – e o aumento dos riscos de prematuridade e abortamento.

Em linhas gerais, mesmo que macrolídeos – como a azitromicina –, betalactâmicos, clindamicina e fosfomicina sejam considerados confiáveis para uso durante a gestação, diversas classes de antibióticos carecem de dados acerca da segurança nesse período [14]. Sabe-se, ainda, que tetraciclinas, fluoroquinolonas, certos aminoglicosídeos – como a estreptomicina – e alguns macrolídeos – como a claritromicina – têm eventos teratogênicos descritos. A combinação sulfametoxazol-trimetoprima, por sua vez, deve ser evitada no primeiro trimestre e ao fim da gestação [9].

Tratamento da dor

A gestão insuficiente da dor na gestação pode acarretar, além de consequências psicossociais, problemas sistêmicos, a exemplo da hipertensão arterial. Discute-se, nesse sentido, que, dentro das doses terapêuticas estabelecidas, a utilização de acetaminofeno (paracetamol) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) é considerada apropriada para alívio de dores leves a moderadas [7]; contudo, o emprego de AINEs deve ser interrompido durante o terceiro trimestre da gestação, haja vista os riscos teratogênicos já estabelecidos, como lesão renal, enterocolite necrosante e hemorragia intracraniana [8]. Ademais, existe evidência na literatura de que o uso de indometacina se associa à constrição do canal arterial, culminando com insuficiência cardíaca grave e aumento de morbidade [32, 34].

Um estudo, que contou com os dados da *Norwegian Mother and Child Cohort Study*, demonstrou que crianças expostas ao paracetamol durante a gestação tiveram mais diagnósticos de TDAH, com reforço da associação nos casos em que a medicação foi utilizada em mais de um trimestre [10]. Em contrapartida, o uso do fármaco em quadros febris demonstrou ser protetivo em relação ao seu não uso para o QI dos fetos expostos [28].

Antieméticos

Para o controle de náuseas e vômitos – condições que acometem até 85% das gestantes –, tem se observado um aumento no uso de ondansetrona, o que veio junto de relatos de possível teratogenicidade [23]. Um estudo, por exemplo, demonstrou associação do fármaco com a ocorrência de fenda palatina no feto [3]. Já em outro trabalho, foi observado um aumento estatisticamente significativo de malformações cardíacas, sem associação com a formação de fenda palatina [13]. Todavia, demais pesquisas não demonstraram associação estatisticamente significativa entre a utilização do fármaco e desfechos teratogênicos [16, 18, 37], não existindo motivos que justifiquem contraindicar o uso de ondansetrona durante a gravidez.

Hormônios tireoidianos

A gravidez pode provocar alterações significativas na tireoide e em sua atividade. Sendo assim, a literatura reafirma que manter uma função tireoidiana adequada durante a gestação é

importante, pois modificações nos níveis hormonais da gestante podem aumentar os riscos de diversas complicações, como, por exemplo, aborto espontâneo, parto prematuro, retardo do crescimento intrauterino, óbito fetal e hipertensão materna [6].

Por fim, observa-se certa disparidade [27] nos estudos em relação ao potencial teratogênico dos tratamentos com propiltiouracil (PTU) e metimazol (MTZ), a qual pode ser atribuída à limitada quantidade de crianças analisadas, aos desfechos considerados e ao breve período de acompanhamento pós-nascimento nos estudos que não identificaram riscos teratogênicos [11, 24]. Apesar disso, o PTU é considerado mais seguro para a utilização em gestantes do que o MTZ [47].

FÁRMACOS UTILIZADOS NA PREVENÇÃO DE ANOMALIAS CONGÊNITAS

A prevenção de anomalias congênicas pode ser primária – que consiste em evitar a exposição aos teratógenos – ou secundária – com foco em mitigar os efeitos adversos decorrentes da exposição inevitável a teratógenos. Destaca-se, por sua vez, que a prevenção primária nem sempre é possível – já que quase metade das gestações não são planejadas [23] –, ao passo que as abordagens secundárias são amplas e incluem, principalmente, a suplementação de ácido fólico, iodo e agentes antioxidantes. Em tempo: no Brasil, as farinhas são enriquecidas com ácido fólico e o sal conta com a adição de iodo, mas é necessário um maior incremento durante a gravidez [45].

A insuficiência de ácido fólico pode resultar em danos generalizados, abrangendo modificações na expressão genética, na síntese de proteínas e no aumento do estresse oxidativo, justificando, assim, os efeitos adversos que podem levar ao aumento da incidência de DFTN e uma variedade extensa de outras anomalias congênicas, bem como impactos no desenvolvimento neurológico [23]. Além disso, o uso de complexos vitamínicos contendo ácido fólico demonstrou uma redução significativa no risco relativo de defeitos cardiovasculares, alcançando a ordem de 80,5% [23].

Caso o emprego de substâncias teratogênicas seja estritamente necessário – como no caso de medicações das quais a mãe não conseguiria se abster –, uma alternativa preventiva – mas

não protetiva – seria utilizá-las em quantidades conhecidas por serem não teratogênicas. Na manutenção do VPA pela gestante, por exemplo, seria importante realizar um ajuste de dose. Assim, em diálogo com as estratégias de prevenção secundária, observa-se que, enquanto pesquisas em roedores apresentam resultados positivos quanto à prevenção de DFTN e outras anomalias por meio da administração de ácido fólico, a utilização de doses relativamente elevadas de ácido fólico – isto é, de 4 a 5mg por dia – em mulheres grávidas mostrou-se pouco eficaz na prevenção dos desfechos induzidos pelo VPA [23].

Considerando, por fim, a epidemiologia do quadro, destaca-se que diversas causas – como deficiências nutricionais, estresse oxidativo, apoptose, hipóxia e mudanças epigenéticas – são apontadas como responsáveis por alterações fetais em mães diabéticas [23]. Nesse caso, a otimização do controle glicêmico, evitando a elevação dos níveis de glicose no sangue, representa uma forma adequada de prevenção.

CONCLUSÃO

Diante da pluralidade de fármacos disponíveis no mercado, a divisão didática desenvolvida pelo SIAT – em substâncias (i) com risco definido e sem benefício que justifique o uso na gestação, (ii) com risco, mas com justificativa de uso na gestação e (iii) sem risco ou de risco baixo na gestação – é bastante útil em nortear reflexões sobre a temática da teratogenia. Nesse sentido, esta revisão da literatura reafirma a necessidade crítica de serem adotadas abordagens cautelosas e fundamentadas em evidências na prescrição para pacientes gestantes ou em idade fértil, ponderando-se o risco-benefício de maneira individualizada a partir de conceitos norteadores – como gravidade, cronicidade e comorbidades –, pois, além de possíveis efeitos teratogênicos, é crucial ter em vista os riscos associados ao não tratamento de condições médicas tanto para a mulher quanto para o feto. Por fim, a produção científica vigente reitera, em muitos casos, a escassez de dados consistentes em humanos, o que fomenta a importância de investigações aprofundadas sobre o assunto por meio de pesquisas pré-clínicas e clínicas.

Referências

1. ACOG Committee Opinion No. 776 Summary: Immune Modulating Therapies in Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2019 Apr;133(4):846-849. doi: 10.1097/AOG.0000000000003177. PMID: 30913195.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório do grupo de trabalho da Anvisa para revisão da Resolução RDC n. 344/2002, que aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ácido fólico e Ferro: Gerência de Pós Registro de Alimentos. Gerência-Geral de Alimentos, [s. l.], abril de 2016. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2954740/Relat%C3%B3rio.pdf/62d00cbc-d82c-4d01-8506-c1aa5781d019>.
3. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Diaz S, Rasmussen SA. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology.* 2011 Nov 19;94(1):22–30. doi: 10.1002/bdra.22865.
4. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of Birth Defects After Propylthiouracil Exposure in Early Pregnancy. *Thyroid.* 2014 Oct;24(10):1533–40. doi: 10.1089/thy.2014.0150.
5. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020 Aug;13(8):885-897. doi: 10.1080/17512433.2020.1796637. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32744074.
6. Benavides VC, Mallela MK, Booth CJ, Wendler CC, Rivkees SA. Propylthiouracil Is Teratogenic in Murine Embryos. Sun K, editor. *PLoS ONE.* 2012 Apr 18;7(4):e35213. doi: 10.1371/journal.pone.0035213.
7. Black E, Khor KE, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaillie T, Demirkol A. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. *Pain Pract.* 2019 Nov;19(8):875-899. doi: 10.1111/papr.12814. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31242344.
8. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs During Pregnancy and the Initiation of Lactation. *Anesthesia & Analgesia.* 2013 May;116(5):1063–75. doi: 10.1213/ane.0b013e31828a4b54.
9. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2015 Nov;35(11):1052–62. doi: 10.1002/phar.1649.
10. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *International Journal of Epidemiology.* 2013 Oct 24;42(6):1702–13. doi: 10.1093/ije/dyt183.
11. Chen C-H, Xirasagar S, Lin C-C, Wang L-H, Kou Y, Lin H-C. Risk of adverse perinatal outcomes with antithyroid treatment during pregnancy: a nationwide population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2011 May 31;118(11):1365–73. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03019.x.
12. Creeley CE, Denton LK. Use of Prescribed Psychotropics during Pregnan

- cy: A Systematic Review of Pregnancy, Neonatal, and Childhood Outcomes. *Brain Sci.* 2019 Sep 14;9(9):235. doi: 10.3390/brainsci9090235. PMID: 31540060; PMCID: PMC6770670.
13. Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reproductive Toxicology [Internet]*. 2014 Dec;50:134–7. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.10.017.
 14. Dathe K, Schaefer C. The Use of Medication in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Nov 15;116(46):783-790. doi: 10.3238/arztebl.2019.0783. PMID: 31920194; PMCID: PMC6935972.
 15. Edinoff AN, Sathivadivel N, McNeil SE, Ly AI, Kweon J, Kelkar N, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. Antipsychotic Use in Pregnancy: Patient Mental Health Challenges, Teratogenicity, Pregnancy Complications, and Postnatal Risks. *Neurol Int.* 2022 Jan 3;14(1):62-74. doi: 10.3390/neurolint14010005. PMID: 35076595; PMCID: PMC8788503.
 16. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2004 Sep;111(9):940–3. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00236.x.
 17. Eléfant E, Hanin C, Cohen D. Pregnant women, prescription, and fetal risk. *Handb Clin Neurol.* 2020;173:377-389. doi: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00027-7. PMID: 32958185.
 18. Fejzo MS, MacGibbon KW, Mullin PM. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. *Reproductive Toxicology.* 2016 Jul;62:87–91. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.04.027.
 19. Gentile S. Early pregnancy exposure to selective serotonin reuptake inhibitors, risks of major structural malformations, and hypothesized teratogenic mechanisms. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(10):1585- 97. doi: 10.1517/17425255.2015.1063614. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26135630.
 20. Gheysen W, Kennedy D. An update on maternal medication-related embryopathies. *Prenat Diagn.* 2020 Aug;40(9):1168-1177. doi: 10.1002/pd.5764. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32524623.
 21. Hashimoto Y, Kotake K, Watanabe N, Fujiwara T, Sakamoto S. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 15;9(9):CD013575. doi: 10.1002/14651858.CD013575.pub2. PMID: 34523118; PMCID: PMC8440301.
 22. Ibarra Barrueta O, García Martín E, López Sánchez P, Ramírez Herráiz E, Merino Bohórquez V, Ais Larisgoitia A. Biological and immunosuppressive medications in pregnancy, breastfeeding and fertility in immune mediated diseases. *Farm Hosp.* 2023 Jan-Feb;47(1):39-49. English, Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2022.12.005. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36710223.
 23. Kiernan E, Jones KL. Medications that Cause Fetal Anomalies and Possible Prevention Strategies. *Clin Perinatol.* 2019 Jun;46(2):203-213. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.003. Epub 2019 Mar 28. PMID: 31010556.

24. Korelitz J, McNally D, Masters MN, Li SX, Xu Y, Rivkees SA. Prevalence of Thyrotoxicosis, Antithyroid Medication Use, and Complications Among Pregnant Women in the United States. *Thyroid*. 2013 Jun 1;23(6):758–65. doi: 10.1089/thy.2012.0488.
25. Kulkarni J, Storch A, Baraniuk A, Gilbert H, Gavrilidis E, Worsley R. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Jun;16(9):1335-45. doi: 10.1517/14656566.2015.1041501. PMID: 26001182.695.
26. Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Jun;21(3):411-419. doi: 10.1007/s40257-020-00508-0. PMID: 32107726.
27. Laurberg P, Andersen SL. Antithyroid Drug Use in Pregnancy and Birth Defects: Why Some Studies Find Clear Associations, and Some Studies Report None. *Thyroid*. 2015 Nov;25(11):1185–90. doi: 10.1089/thy.2015.0182.
28. Liew Z, Ritz B, Virk J, Arah OA, Olsen J. Prenatal Use of Acetaminophen and Child IQ. *Epidemiology*. 2016 Nov;27(6):912–8. doi: 10.1097/ede.0000000000000540.
29. Lusskin SI, Khan SJ, Ernst C, Habib S, Fersh ME, Albertini ES. Pharmacotherapy for Perinatal Depression. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Sep;61(3):544-561. doi: 10.1097/GRF.0000000000000365. PMID: 29561284.
30. Mazzu-Nascimento T, Melo DG, Morbioli GG, Carrilho E, Vianna FSL, Silva AA, Schuler-Faccini L. Teratogens: a public health issue - a Brazilian overview. *Genet Mol Biol*. 2017 Apr-Jun;40(2):387-397. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0179. Epub 2017 May 22. PMID: 28534929; PMCID: PMC5488458.
31. Ministério da Saúde. Anomalias congênitas primárias prioritárias para o nascimento [Internet]. 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_anomalias_congenitas_prioritarias.pdf.
32. Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 1988;319(6):327-31.
33. Nicolini C, Fahnstock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Exp Neurol*. 2018 Jan;299(Pt A):217-227. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.04.017.
34. Niebyl J, Witter FR. Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(4):747-9.
35. Ornoy A, Koren G, Yanai J. Is post exposure prevention of teratogenic damage possible: Studies on diabetes, valproic acid, alcohol and anti folates in pregnancy: Animal studies with reflection to human. *Reprod Toxicol*. 2018 Sep;80:92-104. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.05.006. Epub 2018 May 31. PMID: 29859881.
36. Paizis K. Immunomodulatory drugs in pregnancy and lactation. *Aust Prescr*. 2019 Jun;42(3):97-101. doi: 10.18773/austprescr.2019.026. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31363308; PMCID: PMC6594853.
37. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *The New England journal of medicine*. 2013;368(9):814–23. doi: 10.1056/nejmoa1211035.

38. Ponticelli C, Moroni G. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. *J Clin Med*. 2018 Dec 15;7(12):552. doi: 10.3390/jcm7120552. PMID: 30558290; PMCID: PMC6306731.
39. Prado, Mônica Simon; Rocha, Sara de Brito; Andrade, Luis Eduardo Coelho. Imunogenicidade dos fármacos imunobiológicos. *Revista Paulista de Reumatologia, São Paulo*, v. 15, n. 3, p. 27-37, jul./set. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2016.15.3.27-37>. Acesso em: 24 jan. 2024.
40. Shroukh WA, Steinke DT, Willis SC. Risk management of teratogenic medicines: A systematic review. *Birth Defects Res*. 2020 Dec;112(20):1755- 1786. doi: 10.1002/bdr2.1799. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32918401.
41. SIAT. Gravidez Segura [Internet]. [citado em 2024 Jan 3]. Disponível em: <https://www.gravidezsegura.org/>.
42. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019 Apr;32(2):246-252. doi: 10.1097/WCO.0000000000000659. PMID: 30664067.
43. Van Gelder MM, van Rooij IA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms associated with prenatal medication exposure. *Therapie*. 2014 Jan-Feb;69(1):13-24. doi: 10.2515/therapie/2014003. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24698184.
44. Wesley BD, Sewell CA, Chang CY, Hatfield KP, Nguyen CP. Prescription medications for use in pregnancy-perspective from the US Food and Drug Administration. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jul;225(1):21-32. doi: 10.1016/j.ajog.2021.02.032. PMID: 34215352.
45. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 7;11(11):CD010224. doi: 10.1002/14651858.CD010224.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Aug 29;8:CD010224. PMID: 27819746; PMCID: PMC6465055.
46. WHO. Congenital anomalies [Internet]. 2020 [citado em 2024 Jan 3]. Disponível em: <https://bit.ly/3aLlUv1>.
47. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, et al. Treatment of Graves' Disease with Antithyroid Drugs in the First Trimester of Pregnancy and the Prevalence of Congenital Malformation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Jul;97(7):2396-403. doi: 10.1210/jc.2011-2860.

Recursos midiáticos - Teratógenos

TERATÓGENOS

O que são teratógenos? Teratógenos são agentes ambientais (ex.: fármacos, vírus, déficits nutricionais, etc.) que, em contato com o embrião ou feto, podem levar a anomalias congênitas, resultando em alterações permanentes de estrutura ou função.

No mundo, de **3 a 6%** dos nascidos vivos têm alguma **anomalia congênita**.

As anomalias congênitas são a **2ª maior causa de mortalidade** em crianças com menos de cinco anos de idade no Brasil!

RETINOIDES

O que são? Os retinoides, como a **isotretinoína**, são medicamentos amplamente utilizados na dermatologia para **tratar condições como a acne**. Eles interagem com receptores nucleares, influenciando a expressão genética e os processos celulares.

Quais seus riscos na gravidez? A **isotretinoína** apresenta sério risco de teratogenicidade, podendo causar tanto **aborto espontâneo** quanto **defeitos congênitos**. Seu uso durante o período crítico de desenvolvimento pode levar a **sequelas neurológicas**, mesmo inaparentes.

28%

O uso de isotretinoína causa **defeitos congênitos** (como anormalidades craniofaciais, do sistema nervoso central, cardiovasculares e tímidas) **em até 28% dos casos!**

E cremes e pomadas? Retinoides tópicos não apresentam evidências de teratogenicidade, mas é recomendado **evitar** seu uso durante a gravidez!

ANTICONVULSIVANTES

O que são? Os fármacos anticonvulsivantes (como **topiramato**, **carbamazepina** e **valproato**) são utilizados no manejo da **epilepsia**, um distúrbio que afeta até 1% da população.

Quais seus riscos na gravidez? Os riscos variam de acordo com os medicamentos escolhidos e as doses administradas. A lista de possíveis complicações inclui **malformações congênitas**, **redução do crescimento intrauterino** e, ainda, **desenvolvimento anormal da função intelectual e do comportamento**.

28%

O uso materno de **valproato** durante a gravidez aumenta os riscos de malformações congênitas, redução do QI e transtorno do espectro autista!

Quanto maior a dose, maiores os riscos!

Lamotrigina e levetiracetam estão menos associados a malformações congênitas!

Escolha a melhor medicação com seu médico; a epilepsia **deve ser tratada** durante a gestação!

PSICOFÁRMACOS

O que são? Os psicofármacos são drogas utilizadas na abordagem de transtornos psiquiátricos, como **depressão**, **ansiedade**, **transtorno bipolar** e **esquizofrenia**. Esses transtornos devem ser tratados e a maioria dos fármacos pode ser usada durante a gravidez.

28%

Benzodiazepínicos
Não se associam a defeitos morfológicos. Podem causar efeitos neonatais quando usados no terceiro trimestre ou próximo ao parto. Recomenda-se evitar o uso crônico (por possíveis efeitos neurocomportamentais a longo prazo).

Lítio
Riscos incluem defeitos cardiovasculares. Havendo benefício materno, o uso deve ser mantido durante a gestação, com controle de lítemia, testes renais, provas tireoidianas e pré-natal criterioso. O uso no final da gestação pode causar toxicidade ao recém-nascido.

Antidepressivos
Riscos incluem efeitos cardiovasculares. O uso no final da gestação pode causar toxicidade ao recém-nascido.

Antipsicóticos
Olanzapina, risperidona e quetiapina não parecem causar danos ao feto.

IMUNOBIOLOGICOS

O que são? Os imunobiológicos são medicamentos que **modulam a resposta imunomediada**. Eles são utilizados principalmente no **tratamento de doenças inflamatórias** (ex.: artrite reumatoide, lúpus e psoríase).

28%

Anti-TNF

- **O que são?** Os anti-TNF (como certolizumabe, infliximabe, adalimumabe e etanercepte) são os principais fármacos imunobiológicos em uso atualmente. Eles também são os mais estudados quanto à teratogenicidade;
- **Eles são seguros?**
 - **Infliximabe e adalimumabe:** seguros entre o primeiro e o segundo trimestres gestacionais;
 - **Certolizumabe:** fármaco de escolha, pois não consegue passar pela placenta;
 - **Tocilizumabe e abatacepte:** contraindicados durante a gestação.

Medicamentos novos, riscos indeterminados:
Há poucos estudos sobre os imunobiológicos!

Acompanhamento, precaução e risco-benefício:
Os imunobiológicos costumam ser interrompidos a partir da 32ª semana de gestação.

FÁRMACOS DE USO ROTINEIRO

Antieméticos

Ondansetrona:
Não há contraindicação para o seu uso!

Hormônios tireoidianos

Propiltiouracil:
É considerado mais seguro que o metimazol!

Analgésicos

AINEs:
Não devem ser utilizados no terceiro trimestre da gestação!

Antibióticos

Azitromicina, betalactâmicos, clindamicina e fosfomicina:
São seguros!

Fluoroquinolonas, tetracíclicas, claritromicina e estreptomicina:
Têm potencial teratogênico!

Sulfametoxazol-trimetoprima:
Devem ser evitadas no primeiro trimestre e ao fim da gestação!

DICAS

Cuide de infecções:
Infecções respiratórias, urinárias e sexualmente transmissíveis se relacionam com prematuridade e abortamento!

Cuide da dor:
A gestão ineficaz da dor na gestação pode levar a consequências psicossociais e sistêmicas, como a hipertensão arterial!

Cuide da tireoide:
Alterações nos hormônios podem aumentar os riscos de parto prematuro, aborto, óbito fetal e hipertensão materna!

Não interrompa ou suspenda suas medicações por conta própria:
Fale com seu médico sobre as medicações que você utiliza!

Informe-se sobre os nutrientes necessários à gravidez:
Suplemente ácido fólico, iodo e antioxidantes!

Se você tem diagnóstico de diabetes, um aviso especial:
Atente-se ao controle de sua glicemia!

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROMOÇÃO E PROTEÇÃO DA SAÚDE DA MULHER
Regente: Profa. Dra. Adriane Oliveira Galvão;
Orientadora: Profa. Dra. Daniela Vettori;
Monitor: Felipe Jung Spielmann;
Acadêmicos: Amanda Calogé Pinto, Artur Zaninotto Santos, Bruno Natanael Vieira, Isabella Passos dos Santos, Maria Eduarda Ribas dos Santos e Sofia Simoni Rossi Ferraz.