

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO BIO-MÉDICO

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

TERATOGENESE POR DROGAS

HILTON PÔRTO SANTOS

JOSÉ FRANCISCO BERNARDES

LUIZ LEITÃO LEITE

NELSON LUIZ BARICHELLO

RAUL OSCAR VICENTE

DEPARTAMENTO MATERNO-INFANTIL

GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Florianópolis, setembro de 1977

## SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO .....	3
2 - PRINCÍPIOS BÁSICOS SOBRE TERATOLOGIA .....	5
3 - DROGAS TERATOGENICAS ESTUDADAS .....	9
3.1 - Analgésicos .....	9
3.2 - Anoréxicos .....	9
3.3 - Antibióticos e quimioterápicos .....	10
3.4 - Drogas anti-convulsivantes .....	12
3.5 - Drogas anti-eméticas .....	15
3.6 - Drogas anti-metabólicos .....	15
3.7 - Anti-parasitários .....	17
3.8 - Anti-psicóticos .....	17
3.9 - Hipoglicemiantes .....	17
3.10 - Hormônios esteróides .....	18
3.11 - Sedativos hipnóticos não barbitúricos .....	20
3.12 - Vitaminas .....	21
4 - TABELAS .....	22
5 - CONCLUSÕES E COMENTÁRIOS .....	28
6 - RESUMO .....	30
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31

## INTRODUÇÃO

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), Teratologia se define como: "Qualquer defeito morfológico, bioquímico ou de conduta, produzido em qualquer etapa da gestação e descoberto ao nascer ou depois".

Através desta revisão de tema, procuramos atingir um objetivo prático, qual seja procurar alinhar os fármacos mais citados nas diversas bibliografias que estiveram ao nosso alcance em doze (12) classes de acordo com o grupo farmacológico a que pertencem. <sup>18</sup>

Escolhemos para tema central do trabalho apenas as drogas farmacológicas, desprezando as outras entidades reconhecidamente lesivas, tais como radiações, viroses, etc., por estarem já bem estabelecidas na literatura e pela enorme discordância quanto a capacidade teratogênica que se atribui a cada fármaco.

Despertados que fomos pelo fato acima citado, procuramos reunir em uma única linha de pensamento o conhecimento de alguns autores que nos permitisse criar uma moderação terapeutica baseada nos limites conhecidos com relação as drogas reconhecidamente ou potencialmente lesivas para o embrião e feto.

Desde que foram comprovados por estudos epidemiológicos, o abusivo consumo de medicamentos durante o período gravídico, sejam eles prescritos ou não, e sabendo que nenhum fármaco é totalmente inócuo <sup>cu</sup> para o conceito (4) bem como qualquer medicamento, em concentração adequada pode passar a barreira placentária (17), não devemos mais nos atrever a apregoar a existência de drogas inóguas <sup>cuas</sup>.

Sabemos que as limitações para o estudo do problema são mui-

tas. Inclusive de ordem ética e legal, já que haveria necessidade de experimentação em "anima nobile". Na maioria dos casos o conhecimento da ação teratogênica de determinada droga aqui apresentada, decorre da extensão que se faz a espécie humana dos efeitos que se pôde comprovar em animais de experimentação. Mesmo que não possamos reconhecer estes dados como totalmente verdadeiros para a nossa espécie, o bom senso indica a necessidade de precaução.

Na parte inicial <sup>deste artigo</sup> ~~do trabalho~~ fizemos algumas considerações sobre os princípios básicos da teratologia. Após são apresentadas as drogas por categoria farmacológica.

Incluimos uma apresentação tabular com o intuito de facilitar a consulta quando interessar apenas o efeito causado pela droga, sem interessar o método de estudo realizado e outras implicações.

Por fim relacionamos algumas conclusões e comentários acerca da conduta frente ao binômio gravidez e drogas.

"O obstetra, em seu papel de pediatra do feto, deve liderar a cruzada para ampla aceitação de uma atitude sensível quanto ao consumo de drogas".

Barnes

## 2 - PRINCÍPIOS BÁSICOS DA TERATOLOGIA

As causas determinantes de má formação congênitas são frequentemente atribuídas a uma interação de fatores genéticos e ambientais. Estimou-se que aproximadamente 25% das má formações humanas podem ser atribuídas a fatores genéticos, 3% a aberrações cromossômiais e outros 3% a fatores ambientais, tais como: infecção materna, radiação e administração de drogas. (A etiologia dos 69% restantes ainda é desconhecida) (14).

~~Wilson estabeleceu cinco princípios que são as vigas mestras para o estudo da ação dos fatores mórvidos sobre o conceito:~~

*Alguns princípios de um parâmetro em condições de estudo de ação dos fatores mórvidos sobre o conceito.*

1.- A atividade de um agente patológico ou teratogênico depende do estágio de desenvolvimento do conceito, particularmente nas fases de ovo ou embrião. A susceptibilidade da estrutura do ovo e do embrião <sup>agressão</sup> ao insulto mesológico é mais intensa durante a fase de maior atividade de diferenciação. A validade deste princípio na espécie humana está bem demonstrada pelos exemplos da rubéola e da talidomida.

2 - O efeito de um agente mórvido ou teratogênico pode variar, em diferentes espécies e em diferentes amostras da mesma espécie.

3 - Anormalidades teratogênicas adquiridas podem confundir-se com má formações hereditárias. De fato, <sup>por vezes, torna-se</sup> ~~é impossível~~ distinguir um defeito hereditário de um outro, causado por fatores ambientais. *difícil*

4 - Os agentes mórvidos ou teratogênicos aumentam a mortalidade fetal. Conforme a intensidade, o agente pode exercer efeito variável até a morte e ~~reabsorção~~ <sup>a decomposição</sup> do embrião.

Tal fato sucede, por exemplo com hipervitaminose A no embrião de rato.

5 - Um agente mórbido ou teratogênico pode não produzir perturbações maternas aparentes. Na espécie humana temos como exemplo típico o da talidomida que em nada afeta o organismo materno. Também a rubéola que tem uma evolução relativamente benigna <sup>para</sup> pode ~~ser incluída~~, porém, ambas são altamente capazes de produzir má formações fetais, <sup>uma</sup>

Ainda é Wilson quem afirma: "Parece <sup>não</sup> haver relação padronizada entre a reação da gestante e do embrião".

O tempo e a duração <sup>de</sup> da exposição ao agente teratogênico parece determinar o tipo de má formação. Ainda se conhece muito pouco acerca do dano que se induz no gameta depois da fertilização.

Durante o período de pré-implantação (as primeiras duas semanas após a concepção) o embrião em desenvolvimento é considerado como possuidor de uma resistência relativa as influências do ambiente. Lima (3) diz: "Na primeira fase da gestação, devemos distinguir o intervalo de tempo em que o ovo transita pela tuba em <sup>FASE DE</sup> ampla divisão e <sup>até o momento de implantar-se na</sup> aguarda na cavidade uterina o momento de <sup>Cavidade</sup> implantar. Neste período, não há relação vascular com o organismo materno e o ovo não será afetado por drogas circulantes. Sua nutrição é, sobretudo histotófica, às custas do pábulo uterino, formado pelas glândulas endometriais.

Porém, <sup>E</sup> em coelhos, um número grande de drogas e produtos químicos usados em doses comparáveis àquelas utilizadas em seres humanos, mostraram ser capazes de penetrar no fluido <sup>TUBARIO</sup> tubular e interferir com a formação do blastocisto (14). Deduziu-se que o dano, se ocorresse neste período, ~~ele~~ acarretaria <sup>mais</sup> provavelmente várias alterações e morte do embrião com subsequente aborto. Realmente verificou-se uma incidência aumentada de anormalidades e aborto nos grupos ~~controle~~ de coelhos submetidos às experimentações.

<sup>organogênese na espécie humana é de,</sup>  
O período de ~~formação dos órgãos no homem~~ compreende aproximadamente 13 a 56 dias de gestação (14), Eriksson, Calf e Yalf afirmam que o tipo de mal formação observada estará relacionado de

perto com o estágio de desenvolvimento do concepto na época da exposição.

O período de sensibilidade para o sistema nervoso é do 15º ao 25º dia; para o coração 20º a 40º dia; e para os membros do 24º ao 46º dias. Tabelas similares foram desenvolvidas para animais de laboratório para facilitar estudos comparativos. Verificou-se que, uma vez que muitos órgãos estarão se formando simultaneamente, uma combinação de diferentes anormalidades poderá surgir de qualquer lesão. Torna-se portanto, possível, prognosticar, embora limitadamente, partindo-se de uma coleção de má-formações, e sabendo-se a época de exposição ao efeito lesivo, supor qual o segmento que será atingido, a exemplo do que foi feito para a exposição à talidomida.

Após o primeiro trimestre, a maioria dos órgãos já estará formada ~~com algumas exceções~~. Este é o período fetal em que alguns efeitos adversos das drogas <sup>MM</sup> poderão ser similares <sup>ao</sup> observado no adulto. Como exemplo citamos a hemorragia que pode <sup>ocorrer</sup> ser observada após o tratamento da mãe com dicumarol, ou ainda o aparecimento de trombocitopenia após a administração de diuréticos tiazídicos (14).

~~Ainda mudanças de comportamento de vários tipos foram notadas após o tratamento com drogas tranquilizantes e hormônios sexuais.~~

Recentemente <sup>MM</sup> teve-se notícia de observações que demonstram <sup>MM</sup> alta incidência de adenocarcinoma vaginal entre meninas e adolescentes, cujas mães foram tratadas com altas doses de estrógenos durante a gravidez, constituindo-se em exemplo de teratogênese tardia.

O estabelecimento da dose teratogênica tem se constituído em problema de difícil solução. A dose considerada teratogênica ficaria situada entre dois limites a saber: um inferior (baixa dosagem) que poderia causar uma alteração temporária, e um superior (alta dosagem) que poderia causar uma morte fetal. O que se verificou é que em muitos casos a zona teratogênica intermediária é muito estreita.

Exceção a regra é a talidomida, que produz pequeno acréscimo na morbidade fetal ainda que se faça um grande acréscimo à dose inicial.

Além da dose única, o ~~montante~~ <sup>montante</sup> total administrado, e as dosagens repetidas, que podem causar indução ou inibição enzimática devem ser considerados, pela possibilidade de que a alteração enzimática venha a alterar a concentração plasmática da droga, e portanto mudar o seu efeito.

Na realidade, a resposta final varia entre espécie, raças e indivíduos. Presumivelmente nem todas as mães que tomaram talidomida durante o período susceptível deram à luz ~~a~~ crianças com má formações, e a ocorrência da surdez induzida pela rubéola parece ter uma implicação genética.

Portanto, <sup>portanto,</sup> Deve-se enfatizar que diferenças na susceptibilidade entre as espécies torna impossível tirar conclusões absolutamente precisas das experiências com animais para as situações humanas. Isto é conceito fundamental para lembrar quando se estiver planejando testes com drogas de ação teratogênica.



### 3 - DROGAS TERATOGENICAS ESTUDADAS

#### 3.1 A - ANALGÉSICOS E ANTITÉRMICOS: Aspirina e Salicilatos

Tem sido demonstrado que entre grávidas que ingeriram aspirina e salicilatos a incidência de malformações entre os recém-nascidos é sensivelmente maior que em grupos controles, foram relatados casos de hemorragia neonatal, plaquetopenia, pós-datismo. Considerando, entretanto, que o grande número de recém-nascidos, das gestantes que fazem uso dessas drogas é normal, importa concluir que a significação desses dados é incerta, porquanto é impossível separar o efeito devido à droga do efeito da condição que justificou sua administração (3).

3.1 B - *analgesicos e narcoticos.*

#### 3.2 - ANOREXICOS

Também perante a estas drogas há muito controvérsia quanto ao seu efeito teratogênico, devido à literatura ser muito restrita. Sabe-se, porém, que a anfetamina e seus derivados atravessam a placenta. Não se sabendo seu efeito sobre o concepto. Estudos retrospectivos de 219 casos e prospectivos de 52, não confirmaram a ação teratogênica na espécie humana (4).

Nelson e Forfar (4) fizeram um estudo retrospectivo de 458 mães de crianças malformadas, encontraram maior proporção de mães que fizeram uso desta droga (dextranfetamina) e devido a isto, Ne me contraindica o seu uso durante a gestação.

Lima (3) nos relata que a dextranfetamina pode ocasionar anomalias cardíacas, como transposição de grandes vasos, além de outras.

Embréação a fenmetrazina, há um caso relatado de uma paciente que fez uso do medicamento na 1a. e 3a. gravidezes, e os re-  
ce

cem-natos, oriundos das duas gestações, apresentaram as mesmas anomalias, ou seja, defeito do hemidiáfagma esquerdo com herniação das vísceras abdominais para o tórax (4), (3).

## DISCUSSÃO

Antes de nos situarmos em termos de opinião, se faz necessário uma breve revisão farmacológica em torno do assunto.

Sabe-se que além de seu efeito anorexígeno, as anfetaminas e seus derivados são antes de tudo, drogas adrenérgicas, e como tais logicamente são simpaticomiméticas apresentando em maior ou menor escala os efeitos peculiares ao fármaco primitivo, como a presença de ação vasoconstritora e sabemos que esta ação é maior com relação a dextroanfetamina (droga citada) que propriamente à anfetamina, além de sua ação taquicardizante. Ora, se estes derivados adrenérgicos (anfetaminas, principalmente a dextroanfetamina) produzem vasoespasmo no organismo materno de uma maneira geral. Sabe-se também que alterações no leito vascular da mucosa e do miométrio poderão perturbar a formação de uma placenta razoavelmente funcionante, isto tudo levaria a uma lesão no concepto devida a anóxia (6) e que segundo Loeschke (2) alterações cardíacas no concepto são atribuídas à anóxia muito precoce. O que nos parece uma explicação bastante racional do fato, restando saber, o que deixaríamos em aberto, para talvez um estudo retrospectivo ou prospectivo posterior, quais as ações das anfetaminas no útero humano.

### 3.3 - ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS

a - TETRACICLINAS: Quando administradas no início da gestação, pode ocasionar malformações esqueléticas e, possivelmente, catarata, embora ainda tal problema não esteja, de todo resolvido.

Não se deve usar tetraciclina na gestação, principalmente, na fase inicial, pois interferem no metabolismo celular, inibindo a síntese de aminoácidos a partir de glutamatos, impedindo o metabolismo dos acetatos e interferindo nos processos de fosforilação. Foi mesmo a tetraciclina usada como agente quimioterápico no

*no 2º trimestre: all no caso dentóricas.*

câncer, porém abandonada, de saída, pelo importante dano hepático que produzia. Repare-se que os últimos casos de degeneração gordurosa aguda do fígado na gravidez, descritos na literatura, foram devidos ao seu uso, em altas doses, por via endovenosa, para o tratamento de pielonefrites.

b - ESTREPTOMICINA E DIIDRO-ESTREPTOMICINA (~~9, 3, 16~~)

A estreptomicina é vestibulotóxica, enquanto a dihidro-estreptomicina é, predominantemente cocleotóxica. Elas levam também a perturbações vestibulares e labirínticas, principalmente surdez para sons mais agudos.

Como as lesões cocleotóxicas são irreversíveis dar-se-á preferência, na gestação, à estreptomicina (~~3~~).

c - KANAMICINA: Provoca perturbações vestibulares e labirínticas, principalmente surdez para sons mais agudos (efeitos semelhantes à estreptomicina e diidroestreptomicina).

d - ISONIAZIDA: Passa a placenta e alcança concentrações maiores no feto do que na mãe, ocasionando retardo mental, convulsões e mioclonias (~~3, 17~~).

e - CLORANFENICOL: Pode ser responsável no recém-nato pela síndrome cinzenta, que se caracteriza por colapso cardiovascular, anorexia, vômitos, respiração superficial e irregular, cianose, hipotermia, hipotomia e morte. Elimina-se pelo rim após conjugarse com o ácido glicorânico no fígado e a imaturidade renal são fatores que predispõe à intoxicação pelo antibiótico, especialmente em prematuros (~~4, 3~~).

f - LINCOMICINA: Ainda não foi determinada a segurança de seu uso durante a gravidez. Antes que se realizem experiências ou clínicas adicionais a lincomicina não deve ser usada durante a gestação (~~16~~).

g - CEFALORIDINA: Ainda não foi estabelecida a segurança de seu uso durante a gravidez (~~3~~).

h - SULFAS: 10-20% de sua concentração passa ao feto. O re-

cem-nato é moroso para eliminar o medicamento. Aquelas de ação prolongada persistem mais tempo no recém-nato que na mãe. Competem ativamente com a bilirrubina em relação as albuminas, aumentando o nível de bilirrubina não conjugada que, atingindo os tecidos produz icterícia e eventualmente, Kernicterus (~~3, 4~~).

### 3.4 - DROGAS ANTI-CONVULSIVANTES

As drogas anticonvulsivantes podem ser alinhadas nas seguintes categorias (~~3~~):

#### a - BARBITÚRICOS E DROGAS ANÁLOGAS

Fenobarbital

Mefobarbital

Metarbital

Primidona

#### b - HIDANTOÍNA

Feniletildantoína

Mefenitoína

Difenilidantóina

#### c - OXAZOLIDONAS

Trimetadiona

Parametadiona

#### d - SUCCINIMIDAS

Fesuximida

Metsuximida

Etossuximida

#### e - ANTICONVULSIVANTES VARIADOS

Fenacetina

Brometos

Acetalozamida

Aminoglutatimida

Diazepam

Meprobamato.

Dos anticonvulsivantes acima citados, nos deteremos apenas a alguns, dos quais a literatura encontrada refere experiências ,

anteriores. Dentre estas drogas, citaremos do grupo dos barbitúricos apenas o fenobarbital e a primidona; as hidantóinas de um modo geral; do grupo das oxazomoinas a trimetadiona; e dos anticonvulsivantes variados apenas a acetazolamida e o meprobamato.

Da literatura revista alguns pontos ficaram bem estabelecidos, como: "A atividade teratogênica das drogas anticonvulsivas é mediada pela interferência com o metabolismo do ácido fólico; diminuindo o nível deste no sangue".

Drogas antiepiléticas reduzem um aumento nas enzimas microsômicas que aceleram o metabolismo do ácido fólico, assim diminuindo este nível no sangue da mãe. É sabido que níveis baixos de ácido fólico no sangue da mãe estão associados com malformações congênitas (celozomia, ectocardia, anomalias oculares e musculares) e retardo mental (2). O tratamento com ácido fólico pode diminuir o efeito teratogênico das drogas anticonvulsivas.

Para Lima (3), os barbitúricos isoladamente, mesmo em casos que foram ingeridas grandes doses por tentativa de suicídio, nada se notou. Algumas observações raras mostraram a possibilidade de malformações leves como ectopia testicular e sindactilia, porém, aguardando confirmação.

O fenobarbital, devido ao seu efeito antimitótico, diminui um dos fatores de coagulação causando hemorragia no recém-nato, e também, de maneira geral, os barbitúricos podem viciar o feto.

Neme (4) diz que a maioria dos autores relaciona o fato das malformações entre os epiléticos que receberam terapêutica anticonvulsivante ao fenobarbital (palatosquize), um menor número atribuíram estes efeitos à difenilidantoína e à trimetadiona, que para Lima as hidantóinas podem condicionar o pseudo-hermafroditismo feminino além de aplasia de medula e metahemoglobinemia. E, que quanto aos meprobamatos do grupo dos anticonvulsivantes variados foram observados casos raros de meningocele, sendo também relatadas malformações dos membros, necessitando ainda de provas mais concretas.

Biale e Col (5) em estudo retrospectivo sobre malformações congênitas e mortes peri-natal de 56 casos de mães que receberam

terapia anticonvulsiva durante a gravidez, 9 crianças nasceram com malformações. Destes nove, 5 sobreviveram e 4 nasceram mortos ou morreram logo após o parto.

As drogas que estas mulheres estudadas receberam foram: fenobarbital, 60-150mg/dia, primidona 0,5-1g/dia, difenilidantoína 0,2-0,3g/dia, trimetadiona 1-2g/dia. As drogas e doses recebidas pelas mulheres que deram a luz a crianças saudáveis foram idênticas às recebidas pelas que tiveram suas gestações afetadas.

### DISCUSSÃO

Sabe-se que os fetos de mulheres epilêpticas estão sob a contínua influência de drogas antiepilêpticas durante toda a gestação, das quais a mais usada é a difenilidantoína. Os estudos mostraram graus divergentes de teratogenicidade associada com drogas antiepilêpticas.

Elshove, South, Fuches, Speidal e Leme (5), chegaram a diferentes conclusões quanto à percentagem do mínimo de recém-natos malformados, mas concordaram em dizer que as principais malformações são: malformações do SNC, distúrbio na coagulação sanguínea, fenda labial e do palato, deformações no esqueleto e doença cardíaca. Deve-se também levar em conta outros fatores como a etiologia de malformações em mulheres epilêpticas - o fator hereditariedade. Há vários casos de desordens hematológicas nestas crianças, podendo inclusive ocorrer hemorragia fetal in útero e causar a morte intra uterina. Devido a isto o recém-nato deve receber vitamina K profilaticamente para que se evite a hemorragia. Este fato não deve impedir o uso de drogas antiepilêpticas durante a gestação, pois estas drogas são muito necessárias à mãe durante a gestação ou fora delas e a maioria dos autores concordam que as drogas antiepilêpticas podem ser continuadas, recomendando o uso de ácido fólico durante a gestação e ao seu fim recomenda-se administração da vitamina K ao recém-nascido.

"Não se pode em função da liberalidade com que estas drogas são prescritas, atribuir-lhes efeito teratogênico seguro". Neme (4).

### 3.5 - DROGAS ANTI-EMÉTICAS

Descreveram-se malformações com relação à meclizina, tais como: meningocele, anencefalia, espina bifida, amielia, sindactilia e alterações cardíacas em 5,3% que ingeriram a droga para o tratamento de vômitos gravídicos, em relação a um grupo testemunho de 2,6%. A maior parte das alterações verificou-se quando se usou a droga entre a 5a. e 6a. semana (9). Existem referências que a meclizina usada até o 3º mês produziu em um grupo até 12% de malformações (4).

Experimentalmente a ciclizina e a buclizina produziram malformações. O metabolismo destes antieméticos é a norclorociclizina que poderia ser em verdade o agente teratogênico.

### DISCUSSÃO

São necessários melhores e mais conclusivas provas para se contra indicar o uso de tais drogas no início da gravidez (3).

### 3.6.- DROGAS ANTIMETABÓLICOS

#### a - ANTAGONISTAS DO ÁCIDO FÓLICO

##### AMINOPTERINA

É o ácido 4 amino-4-deoxifólico que é um agente antineoplásico da classe dos antimetabólicos antagonistas do ácido fólico (13). Foi usada por Thiersch para provocar aborto terapêutico em mulheres grávidas com tuberculose ativa. Nas 24 mulheres às quais foi administrada a droga, em 16 ocorreu aborto espontâneo. Das 8 mulheres restantes em que se praticou aborto terapêutico por dilatação e curetagem, em quatro os conceptos eram anormais.

Virginia Apgar cita o caso de um menino que sobreviveu à administração de aminopterina à mãe e que era claramente anormal (7).

Palmisano & Polhill relatam que a aminopterina produz defeitos anatômicos grosseiros como retardo do crescimento intrauterino, hipoplasia mandibular, lábio leporino, disostose cranial, de-

feitos auditivos; isto em doses baixas. Para eles, pode-se presumir que qualquer potente droga antifolato é capaz de produzir malformações se administrada na época apropriada da gestação e em doses efetivas; como foi observado pelo uso de Metótrexate durante a 1ª. gestação em que apareceu malformações de crânio (9).

O efeito teratogênico dos antagonistas do ácido fólico é real, segundo Karnofsky (10, 15).

#### b - ANÁLOGOS DA PURINA

Como a 6 mercaptopurina tem sido demonstradas como lesivas, a embriões de rato (15). Não há casos citados de literatura em conceptos humanos.

#### c - INIBIDORES DA XANTINO OXIDASE

Também não há casos citados.

#### d - ANTIBIÓTICOS ANTITUMORAIS

Foram comprovados como teratogênicos em animais entre eles, podemos citar a Actinomicina D, Mitomicina C; Sarcomicina e Cloromicina A (10, 15). A Actinomicina D provoca em ratas e coelhos morte e reabsorção do embrião, ou malformação. Na raça humana, conforme o tratamento seja iniciado antes ou depois da implantação, sendo o efeito teratogênico máximo entre o 7º e o 9º dia. A frequência depende das doses usadas e descrevem-se malformações nos olhos, vísceras (coração) e esqueleto.

#### e - INIBIDORES DA METÁSTASE

Alcalóides de plantas, colchicina, podofilina, vinblastina e vincristina foram registrados como teratogênicos em animais. É citado o fato de a mulher com 24 anos de idade que tomou droga para emagrecimento contendo podohyllium (podofilina) da 5ª. até a 9ª. semana da gestação e deu a luz a uma criança com múltiplas malformações (15).

Apesar de dentre os agentes citotóxicos a Aminopterina, ter sido a mais estudada, no que se refere a efeitos teratogênicos, não devemos esquecer da potencialidade de tais efeitos serem in-



duzidos por outros fármacos com a mesma ação, apesar das citações esparsas da literatura.

### 3.7 - ANTIPARASITÁRIOS

a - QUININO: Provoca púrpura e trombocitopenia. Atua sobre o intestino fetal podendo desencadear a emissão de mecônio ~~(16)~~.

b - CLOROQUINA: Provocam alterações do ouvido (surdez) e dos olhos ~~(17)~~.

c - METRONIDAZOLE: Diminui a formação do ácido inosínico. Dai a preocupação quando administrado no início da prenhez. Provoca malformações no 1º trimestre ~~(18)~~.

d - TENÍFUGOS A BASE DE ESTANHO METÁLICO: Podem causar malformações. Seu uso deve ser evitado na gravidez ~~(19)~~.

### 3.8 - ANTIPSICÓTICOS

FENOTIAZINAS: Embora em estudos laboratoriais possa lesar animais, para a raça humana espera-se melhor comprovação. ~~(20)~~. Apesar de serem relatados casos de retinopatia e sedação ~~(21)~~.

### 3.9 - HIPOGLICEMIANTES

A droga discutida é atobultamida que para uns não causa malformação mas sim óbito fetal ~~(22)~~. Larson e Sterkey ~~(23)~~ observaram feto mal formado cuja mãe diabética havia sido tratada pela to-bultamida ~~(24)~~ e que também apesar de atravessar a placenta, e que em animais de laboratório produzia malformações, ainda existem dúvidas quanto ao seu efeito teratogênica. Este problema estende-se também à clorpropramida, à cabotamida e ao fenformim. Sabe-se porém que pode ocasionar acidose e hipoglicemia no recém-nato.

## DISCUSSÃO

Quanto à insulina, sabe-se que ela não atravessa a placenta, outra <sup>coisa</sup> que deve ser levada em consideração, o efeito teratogênico do próprio diabetes maternos e que "- os efeitos benéficos de determinados medicamentos devem superar de modo significativo

seus riscos potenciais" (14). Especificamente aplicados nestes casos pois sabe-se de sobre as consequências de um diabetes não com pensado.

3.10 *Contra me folhe mesa.*

### 3.10 - HORMÔNIOS ESTERÓIDES

#### a - ESTRÓGENOS

Nos estudos mais recentes, uma incidência aumentada de adenocarcinoma vaginal e cervical foi observada em prole feminina de mães que haviam ingerido dietilstilbestrol ou outros estrógenos, sintéticos, durante o 1º trimestre da gestação. A incidência destas complicações é desconhecida, mas espera-se que seja pequena. Entretanto, as mulheres grávidas não podem ser administrados, principalmente no 1º trimestre onde o trato reprodutor fetal está se desenvolvendo e pode ser influenciado por estrógenos exógenos (13).

Isto demonstra que o efeito da droga pode aparecer mais tarde na vida pós-natal ou na idade adulta mesmo que induzidos na vida da pré-natal, seria um efeito teratogênico tardio (14).

Em animais, os esteróides adrenocorticais, tem sido demonstrados como teratogênicos. No homem há alguma evidência que a terapia por esteróides adrenais causa anomalias fetais. Bongiovanni e McPadden em um levantamento da literatura mundial, registraram, o aparecimento de lábios leporinos em 2 de 260 gestações durante as quais esteróides adrenais foram administrados; estão incluídos 2 pacientes observados por Grumbach. No grupo deles ocorreram 8 natimortos, 1 aborto, 15 prematuros e 7 crianças a termo com várias desordens. (15).

Palmisano & Polhill citam que foi observado efeito de masculinização de fetos femininos pelo uso materno de dietilestilbestrol. Isto indica que ou os estrógenos estimulam a adrenal fetal a aumentar a secreção androgênica ou estes são metabolizados em compostos com atividade androgênica (16).

#### b - PROGESTÁGENOS

Se progestágenos são usados para ajudar a prevenção de aborto, devem ser selecionados com cuidado pois os com propriedades

androgênicas podem causar anomalias no desenvolvimento genital de fetos femininos (Wildins ~~et al.~~, 1958, Jacobson, 1962) (8).

A etiniltestosterona (Proluton C), a 17 alfa-etinil-testosterona (Progestoral) e 17 alfa-testosterona (Norlutin) relacionam-se com cerca de 600 casos de recém nascidos do sexo feminino, com hipertrofia e masculinização dos genitais externos (Wilkins, 1960 e Cahen, 1966) (4).

Deformidades genitais similares foram descritas com o uso da própria progesterona (8).

#### c - ANDRÓGENOS

São raramente prescritos a gestantes tendo efeito mais evidentes de masculinização de fetos femininos que o dos progestágenos de síntese.

Quando prescritos a gestantes portadoras de carcinoma de mama antes da 24a. semana aparece masculinização do feto com hipertrofia de supra renais como referem Grumbach & Ducharme (1960) (4). A metil testosterona, provocou masculinização de fetos femininos. (17).

#### d - CORTICOESTERÓIDES

Há autores que acreditam que não há evidências suficientes de que os corticóides adrenais sejam teratogênicos para o homem apesar de isto estar comprovado através de experimentos em animais (7, 4, 15).

Bussâmara Neme relata sua experiência que inclui gestantes tratadas com corticóides por patologias várias sem que houvessem, no final da gestação, evidências de malformações (4).

Virginia Apgar relata não haver estudo controlado da aplicação de corticóide, na espécie humana, durante a gestação no período de até a 5a. ou 6a. semana após a concepção; ausência de histórias genéticas nos trabalhos apresentados até o início de 1966; e do pouco número de crianças abrangidas nos estudos (7). } mat

Para Bongiovanni e McPadden: "O feto humano é raramente le-  
sado pelo tratamento materno com corticóides" (12).

Alguns autores levantaram a hipótese que relacionava Stress,  
que causaria liberação de corticóide pela mãe, com malformações  
congenitas do tipo fissuras.

Para Fernando e Wanmarcher os corticoesteróides produzem as-  
fixia peri-natal, síndrome da insuficiência placentária, hipoadre-  
nocorticismo, nati-morto (13).

### 3.14 - SEDATIVOS HIPNÓTICOS NÃO BARBITÚRICOS

#### TALIDOMIDA

É o ácido alfaftalimido-glutarimida que foi utilizado no pe-  
ríodo de 1959 a 1962 como tranquilizante e antiemético em gestan-  
tes (14).

No início da década de 60, apesar de não haverem dados ante-  
riores sobre a frequência e predomínio da focomelia observou-se u-  
ma verdadeira epidemia de má formação relacionáveis ao uso de  
talidomida por gestantes (15). MacBride foi um dos primeiros a ob-  
servar isto publicando no ano de 1961 um trabalho na revista Lan-  
cet intitulado "Talidomida e Anormalidade congênitas" (16).

A talidomida é um dos primeiros agentes teratôgenos humano  
cujo efeito teve muitos casos documentados; 10.000 crianças nasce-  
ram com anomalias (17).

De modo geral é aceito que 20% das gestantes que ingeriram a  
droga em uma das suas 60 apresentações comerciais deram a luz a  
crianças malformadas. Lenz afirma que todas as mulheres que inge-  
riram a droga durante o período crítico de formação dos sistemas  
ósseo e gastrointestinal deram a luz a crianças anormais (18).

As alterações teratogênicas produzidas pela droga são prin-  
cipalmente de membros, manifestando-se por focomelia. Nos membros  
superiores o úmero, rádio e ulna podem estar defeituosos ou au-  
sentes e as mãos ou os dedos rudimentares partem diretamente das  
extremidades dos ossos afetados, mas nem sempre com a mesma gra-  
vidade. Os membros inferiores também podem ser afetados, porém de

maneira menos intensa (8). Outras malformações observadas foram polidactilia, micrognatia, deformações de pavilhões auriculares, cardíacas, atresia intestinal, ânus imperfurado, hemangiomas (4), (9). No entanto, as crianças malformadas não apresentavam alterações mentais.

### 3.13 - VITAMINAS

A, D e K

Não levando em conta os déficits vitamínicos, mais estudados no terreno experimental, o excesso de vitamina A pode causar malformações esqueléticas, oculares e do aparelho urinário, *mençoçolis*

Descrevem-se por exemplo, hidronefrose e hidrurerter bilaterais em recém-nato de mãe que havia por engano, ingerido altas doses desta vitamina, no início da gestação.

Enquanto a deficiência de vitamina D produz o raquitismo congênito, seu excesso leva a estenose aórtica supra-avalvular, deficiência mental e hipercalcemia idiopática (4).

O excesso de vitamina K diminui a capacidade hepática de conjugar a bilirrubina não solúvel, com o ácido glicocrônico, produzindo então icterícia e ocasionalmente kernicterus (3).

As outras vitaminas foram propositadamente deixadas de lado pois a literatura revista não referia resultados de pesquisas sobre elas.

me  
voter

4 - TABELAS

1 - ANALGÉSICOS*	
DROGA	EFEITO PARA O CONCEPTO
Aspirina	Hemorragia neonatal
Salicilato	Plaquetopenia

2 - ANORÉXICOS*	
DROGA	EFEITO PARA O CONCEPTO
Anfetamina	Anomalias cardíacas
Fenmetrazina	Hernia diafragmática

\* As drogas relacionadas nestes grupos, foram estudadas em conjunto, e a citação citada para o conceito é válida para todas as drogas pertencentes ao grupo.

## 3 - ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS

DROGA	EFEITO PARA O CONCEPTO
Tetraciclina	Mal formações esqueléticas Catarata
Estreptomicina	Vestibulotóxico
Dihidroestreptomicina	Cocleotóxico
Kanamicina	Perturbações vestibulares Perturbações labirínticas Surdez
Isoniazida	Retardo mental Concussões Mioclonias
Cloranfenicol	Síndrome cinzenta
Sulfas	Kernicterus Icterícia

4 - ANTI-CONVULSIVANTES**	
DROGA	EFEITO PARA O CONCEPITO
Difenil-hidantoina Fenobarbital	Mal formações cardíacas Anormalidades neurológicas Fenda labial Pectus excavatus Hernia umbelical Atelectasia
Primidona Fenobarbital Difenil-hidantoina	Lesão congênita em pé
Difenil-hidantoina Primidona Trimetadione Acetazolamida	Fenda labial e palatina Anencefalia
Difenil-hidantoina Fenobarbitál Primidona	Mal formações múltiplas

5 - ANTI-EMETICOS	
DROGA	EFEITO PARA O CONCEPITO
Meclizina	Meníngocele Anencefalia Amielia Espina bífida Sindactilia

\*\* As drogas aparecem repetidas por provocarem, de acordo com as associações citadas, efeitos diferentes.



## 6 - ANTI-METABÓLICOS

DROGA	EFEITO PARA O CONCEITO
Actinomicina D	Mal formações oculares Mal formações vísceras Mal formações coração Mal formações esqueleto
Podofilina	Mal formações múltiplas
Aminopterina	Retardo do crescimento intra-uterino Hipoplasia mandibular Labio leporino Aborto espontâneo

## 7 - ANTI-PARASITÁRIOS

DROGA	EFEITO PARA O CONCEITO
Quinino	Púrpura trombocitopenica
Cloroquina	Surdez Alterações oculares
Metronidazol	Mal formações múltiplas
Tenífugos a base de estanho met.	Mal formações múltiplas

8 - ANTI-PSICÓTICOS	
DROGA	EFEITO PARA O CONCEPTO
Fenotiazínicos	Sedação Retinopatia

9 - HIPOGLICEMIANTES	
DROGA	EFEITO PARA O CONCEPTO
Clorpropamida Tolbutamida	Mal formações múltiplas Hipoglicemia neonatal
Fenformin	Acidose Hipoglicemia

10 - HORMÔNIOS ESTERÓIDES	
DROGA	EFEITO PARA O CONCEPTO
Estrógenos (Diethyl-estriobestrol)	Masculinização de fetos femininos Adeno-carcinoma vaginal Labio leporino
Andrógenos (Metil-testosterona)	Masculinização de fetos femininos
Progestágenos (Etilnil-testosterona)	Masculinização de fetos femininos
Corticoide	Asfixia peri-natal Síndrome da insuficiência placentária Hiperadrenocorticismo Morte fetal

## 11 - SEDATIVOS HIPNÓTICOS NÃO BARBITÚRICOS

DROGA	EFEITO PARA O CONCEPTO
Talidomida	Focomelia Micrognatia Atrestia intestinal Hemangioma facial Deformação de pavilhão auricular Polidactilia Defeitos cardíacos

## 12 - VITAMINAS

DROGA	EFEITO PARA O CONCEPTO
Vitamina A	Mal formação esquelética Mal formação oculares Mal formação urinárias
Vitamina D	Estenose aórtica supra valvular Deficiência mental Hipercalcemia idiopática
Vitamina K	Icterícia Kernícterus

Baker

## 5 - CONCLUSÕES E COMENTÁRIOS

Difícil é concluirmos algo em bases científicas. Muitíssimo mais difícil se torna quando o assunto é drogas teratogênicas ; complexo, controvertido, impreciso e baseado em experimentações inadequadas.

A pesquisa nos revela principalmente que:

1 - Em larga escala, atualmente ainda não é possível uma classificação de drogas que separe de maneira categórica os fármacos em reconhecidamente teratogênico e possivelmente teratogênico.

2 - O efeito provável de cada droga na gestação deve merecer estudos ainda muito mais intensos e aprofundados para que se possa estabelecer uma faixa de segurança com relação ao uso de drogas.

3 - Alguns grupos farmacológicos ou drogas em especial tem no entanto, já alguma capacidade teratogênica bem definida como é o caso da clássica talidomida, assim como o grupo dos estrógenos, anti-convulsivantes e anti-metabólicos sem no entanto que se possa afirmar com certeza absoluta que sejam os responsáveis pelas anomalias a eles creditadas.

Isto decorre do fato da maioria dos autores concordarem na existência de uma inteiração de fatores como causa da alteração. E seria impossível distinguir quando estas seriam provocadas exclusivamente pelas drogas.

4 - Devem ser revistos os conceitos que afirmam serem inócuas as drogas nas primeiras duas semanas de gravidez, uma vez que trabalhos citados demonstraram haver possibilidade de altera-

ções do blastocisto antes da implantação, em experiências com coelho.

5 - Finalmente, não é a nulidade de medicamentos no período gravídico que se apregoa, o que se procura evidenciar é a total necessidade de uma posição equilibrada, uma responsabilidade terapêutica frente a situações que tenha que se intervir com droga.

Considerando os dados aqui apresentados e o aspecto de sua aplicação na clínica diária, parece-nos justo apresentar algumas ponderações acerca do uso de drogas do período que compreende a gravidez, tais como:

a - Constitui obrigação do obstetra manter-se informado, tão atualizado e profundamente quanto possível, acerca das drogas capazes de produzir má formação.

*(medicamento e seu emprego)*

É dever ainda de todo médico, independente da atividade que exerça, constatar ou não a gravidez em sua paciente antes de prescrever qualquer droga que possa ter um efeito teratogênico (14).

b - Em frente a uma gravidez abomina-se o uso de drogas recentemente lançadas no mercado, dando sempre preferência aos similares já existentes há longo tempo e que não se tenha notícia de efeitos teratogênicos comprovados pelo seu uso.

c - Considerando que vivemos na era do consumo, e que esse consumo se estende também às drogas é de capital importância informar a gestante que ela não deva se automedicar, particularmente, no primeiro trimestre da gravidez. Ainda devemos atentar para o fato de que a associação de drogas durante o período inicial da gravidez poderá fazer que, por interação medicamentosa surja um composto teratogênico.

d - Ainda lembramos que em muitos casos a administração de medicamentos é imprescindível para conservar a higiene da mãe e neste caso devemos pesar bem se, os efeitos benéficos de determinado medicamento superam de modo significativo seus riscos potenciais de teratogênese.

*mãe beber.*

## 6 - RESUMO

Os autores tecem considerações acerca dos princípios que regem a teratologia e discorrem sobre a ação teratogênica de doze grupos de drogas farmacológicas quando administradas na gravidez. Apresentam conclusões quanto ao atual conhecimento que se tem acerca da capacidade teratogênica das drogas em geral, bem como alguns comentários sobre a conduta a ser tomada com relação ao uso de drogas na gravidez.

## 7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - GOTH, Alfred. Antiepileptic drugs. Medical pharmacology Principles and concepts, 1975. 273 p.
- 2 - DELASCIO, Domingos. Fatores etiológicos das ovopatias. 1969. 68 p. Separata da Revista de atualização em Ginecologia e Obstetrícia. Junho 1969. vol. 3.
- 3 - LIMA, G.R. Limitações terapêuticas em Obstetrícia. 1970. 14<sup>20</sup> p. Separata da Revista da atualização em Ginecologia e Obstetrícia. Setembro 1970. Vol. 4.
- 4 - NEME, Bussamara. Farmacologia e Iatrogenia no Embrião, feto e recém-nascido. Separata do capítulo malformações em Pediatria Básica de Alcântara e Marcondes, 1975. 1617 p.
- 5 - BIALE, Y. Obstetrícia e Ginecologia "A". Do Centro Médico de Soroka Beetsheva, Israel. Julho 1974.
- 6 - MARTINEZ, R.A. Ovopatias, diagnóstico e patologia. 1969. 83 p. Separata da Revista de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia. Julho 1969. Vol. 3.
- 7 - APGAR, Virgínia. Problema de los fármacos en la Gestacion . 1966. 623-30. Separata de Clínicas Obstétricas e Ginecológicas, Setembro 1966.
- 8 - GREENHILL, J. P. FRIEDMAN, E.A. Obstetrics. 1976. 718-20. Separata do Biological principles and modern Practice of Obstetrics. 1a. ed.
- 9 - PALMISANO, P.A. POLHILL, F. RUTHERFORD, B. Fetal Pharmacology 1972. 19 v. Separata de "The Pediatric clinics of North America", February 1972. n. 1.
- 10 - KRUPP, M.A. CHATTON, R. MILTON, J. e Cols. Diagnóstico e Tratamento. São Paulo, 1973. 472 p.
- 11 - ZERBINI, E. J. e Cols. Clínica Cirúrgica. Alípio Correia Neto. 3a. ed. 1974. 308-12 p.
- 12 - BEESON, P. B. McDERMOTT, W. Tratado de Medicina I. 1973. 17.
- 13 - GOODMAN, L. S. GILMAN, A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 15a. ed. 1975. 1254-1307 p.
- 14 - ERICKSSON, M. CATZ, F. YAFFE, M. Drugs and Pregnancy.

- 15 - KARNOFSKY, D.A. Drugs as teratogens in animals and man. 1965. 447-472 p. Separata do Annual Review of Pharmacology. 5v.
- 16 - HALBE, H.W. CUNHA, D. GELAS, G. VIEIRA, C. Relação entre medicamentos comumente utilizados durante a gestação e malformações fetais. 1976. 81 p. Separata do Jornal Brasileiro de Ginecologia. Abril 1976. 4 v.
- 17 - FREITAS, F. WANMACHER, L. Fármacos sabidamente inofensivos e potencialmente lesivos, 1976. 208 p. Separata da Revista Feminá, Abril 1976, 4 v.
- 18 - MILLER, O. Hormônios Sexuais. 1977. 262 p. Separata de Farmacologia Clínica e Terapêutica. 1977. 15a. ed.
- 19 - RAMOS, A.J.L. CORRADINI, B.A. Malformações. Separata de Pediatria Básica de Alcântara e Marcondes. 1975. 1615 p.



TCC /  
UFSC  
TO  
0056

N.Cham. TCC UFSC TO 0056  
Autor: Santos, Hilton Por  
Título: Teratogenese por Drogas..



972815845 Ac. 254201

Ex. I:

Ex. I UFSC BSCCSM