

Marcos Fábio Lion *
 Januário de Andrade **

Drogas cardiovasculares e gravidez

Nas últimas décadas, o progresso havido na medicina e, particularmente, na cardiologia propiciou o aparecimento de novos métodos de diagnóstico das cardiopatias, possibilitou sua cura com a cirurgia e ensejou o surgimento de novas drogas no arsenal terapêutico. Como conseqüência, em proporção cada vez maior de mulheres em idade de procriação, faz-se atualmente o diagnóstico de hipertensão arterial, de cardiopatias congênitas, de valvopatias, inclusive prolapso valvular mitral, e detecta-se a presença de disritmias cardíacas. Ademais, um número crescente de mulheres jovens, até então limitadas em suas pretensões de engravidar devido aos altos riscos que isto acarretaria à sua saúde, podem levar adiante a gestação, com perigos cada vez menores.

O progressivo aumento do acervo de novos medicamentos empregados na esfera cardiológica, seja como profiláticos seja como curativos ou mantenedores das condições hemodinâmica, ou simplesmente aliciadores de sintomatologia, obriga os médicos e, sobretudo, os cardiologistas a reverem seus conhecimentos em relação ao emprego dessas drogas durante o período gestacional.

Deve-se ter em mente que a gravidez é um processo dinâmico com diferentes períodos nos quais as alterações e os riscos se sucedem desde a fecundação até o parto e, mesmo além, no período puerperal, especialmente no puerpério imediato que, em relação às cardiopatias, corresponde às primeiras 12 horas pós-parto.

O tratamento medicamentoso durante a gestação é único, no sentido de que são duas as pessoas que recebem um determinada droga e podem responder de maneira diferente à mesma. Até o presente, na grande maioria das vezes, as drogas são prescritas para o tratamento de doenças maternas, sofrendo conseqüentemente o feto suas junções, mas o progresso no diagnóstico das doenças fetais poderá introduzir nova variável à prática medicamentosa durante a gravidez, com o aumento das eventualidades em que seja necessária a prescrição de fármacos para essas

doenças. Exemplo disso é a prescrição de propranolol durante a gestação para tratamento da taquicardia fetal⁴.

A ação das drogas sobre o feto pode fazer-se de 4 maneiras diferentes: 1) ação direta; 2) ação indireta, interferindo sobre o suprimento sanguíneo da placenta e sobre sua função; 3) ação primária sobre a mãe e, secundariamente, afetando o conceito; 4) ação sobre o pai, pois é possível que determinadas drogas, interferindo na espermatogênese, afetem o material genético e contribuam para o aparecimento de deformidades congênitas.

Há pelo menos 5 fatores que determinam o efeito das drogas. O 1º é, obviamente, a própria droga. O 2.º fator é a dosagem e a duração do emprego da mesma. O 3.º é a época da gestação em que ela é utilizada. A organogênese ocorre desde a fecundação até a 12ª semana de vida intra-uterina e o desenvolvimento do sistema nervoso até a 16ª semana de gravidez. Portanto, como a organogênese se inicia precocemente, deve-se estar atento ao prescrever alguma droga à mulher, assegurando-se antes de tudo se está em período gestacional. O 4º fator, que determina se o fármaco tem efeito sobre o feto, é o genótipo da mãe e do feto, pois nem todas as pessoas respondem de maneira idêntica à utilização dos medicamentos. Um 5.º fator é o efeito de interação de diferentes medicamentos utilizados conjuntamente ou de modo seqüencial durante a gravidez.

No 1º trimestre, o grande perigo é a utilização de drogas com efeito teratogênico, isto é, que induzem ao aparecimento de deformidade estrutural no tempo da organogênese. Aqui se incluem os efeitos deletérios dos raios-x e do tálio radioativo, usados com fins diagnósticos².

Do 4º mês em diante, o dano fetal pode ser conseqüente à utilização de medicamentos que cruzem a barreira placentária, e entrem na circulação fetal. O efeito depende da quantidade do princípio ativo que atravessa a placenta e do tempo em que é empregado.

* Professor-Assistente-Doutor - Faculdade de Medicina da USP.

** Responsável pelo Programa de Cardiopatia e Gravidez do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Professor-Assistente do Departamento de Prática de Saúde Pública da USP.

No final da gravidez e no início do puerpério, deve-se recordar que alguns medicamentos podem prejudicar a criança, mormente se a mãe estiver amamentando, pois está comprovado que muitos deles passam ao leite materno.

Evidentemente, há enfermidades e condições clínicas que obrigam a mulher a tomar medicamentos para sua cura; na superiminência de gestação, é indispensável a manutenção da terapêutica vital. Há casos em que as doenças se iniciam ou, pelo menos, se agravam sobremaneira durante a gravidez, tornando-se obrigatória a intervenção terapêutica. Mas, em contrapartida, há eventualidades nas quais o uso de medicamento é mais de ordem profilática ou de alívio sintomático. Assim, antes de prescrever determinada droga para a mulher gestante, duas questões se impõem: qual o seu efeito sobre o organismo materno? Quais as repercussões sobre o produto conceptual? Portanto, em todos os casos, deve pesar-se o benefício de um lado e o eventual malefício do outro.

Deve-se ter presente que um crescente número de futuras mães está consciente dos perigos que a gravidez proporciona e dos efeitos eventualmente deletérios que os medicamentos podem causar. De outra parte, muitas mulheres fazem uso de medicamentos por indicação leiga e por influência dos meios de comunicação. As dificuldades socioeconômicas obrigam muitas mulheres a terem prole limitada e o aparecimento de um filho com defeito representa um ônus ponderável.

É evidente que mãe e concepto, durante o processo gravídico, se interagem e sofrem também a ação do meio ambiente. Isso repercutirá de forma efetiva por toda a vida da mulher e do novo ser, tanto no aspecto orgânico como psíquico.

Como conhecedor de todas essas peculiaridades, surge a figura do médico que, com sua experiência científica e seu acendrado amor ao próximo, pode e deve orientar as jovens quanto ao uso adequado dos diversos medicamentos. Deve-se para isso contar também com o necessário e indispensável auxílio da enfermagem, do pessoal técnico, dos meios de divulgação científica e mesmo leiga.

Passemos em revista, agora, os principais medicamentos usados para o tratamento das cardiopatias e sua eventual ação durante a gravidez.

Digital - Largamente utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca e em algumas disritmias cardíacas, o digital aumenta as contrações uterinas e pode induzir a parto mais rápido. É uma droga que atravessa a barreira placentária e a concentração no soro materno é igual à do soro fetal. Esse fato não traz risco para o feto, pois a dose necessária para levar à intoxicação é muito maior que nos adultos; inclusive o digital pode ser ministrado à mãe para tratamento da taquicardia paroxística fetal. No 1º trimestre, usa-se de preferência a digitoxina e no 3.º trimestre a digoxina. O lanatosídeo C pode ser empregado em qualquer fase da gravidez. Os glicosídeos digitálicos podem ser empregados tanto por via oral como venosa^{3,4}.

Diuréticos - Os tiazídicos, além dos efeitos metabólicos adversos que podem causar à mãe como a qualquer outro paciente, por atravessarem a placenta, podem causar trombocitopenia e icterícia fetal. Devem, de preferência, ser usados no 1.º e 2º trimestres de gestação e não no 3º. O aumento da concentração de ácido úrico e de creatinina no sangue materno e no líquido amniótico pode ser danoso para o feto. O furosemide deve ser dado de preferência no 3.º trimestre. O ácido etacrínico pode causar surdez fetal. Não são conhecidas restrições específicas à utilização da clortalidona, da bumetanida, da amilorida, do triantereno e dos antagonistas da aldosterona durante a gravidez³⁻⁶.

Aminofilina - Usada como medicação auxiliar na insuficiência cardíaca e como bronco dilatadora; nada consta contra o emprego dessa droga na gestação.

Cloreto de potássio - Usado como corretor da hipopotassemia na vigência do uso de diuréticos, pode ser utilizado sem dano conhecido.

Euritmicos - A quinina, em altas doses (mais de 1 grama por dia, no 1º trimestre), pode ser abortiva, causar surdez e trombocitopenia fetal. A difenilhidantoina pode causar lábio leporino, fenda palatina, defeitos nasais e digitais^{7,8}. Em relação a outros antiarrítmicos tais como a procainamida, a disopiramida, o maleato perexilina, o cloridrato de amiodarona, o verapamil e a lidocaína, não foram descritos, até o presente, efeitos adversos resultantes de seu emprego na gestação.

Hipotensores - A metildopa, largamente utilizada no tratamento da hipertensão arterial, pode, em altas doses (3 g por dia) causar diminuição do perímetro craniano⁹.

Dentre os betabloqueadores, o propranolol, por atravessar a placenta, pode causar retardo no crescimento fetal, principalmente da cabeça, propiciar hipoglicemia, bradicardia e hipotermia fetal nas primeiras 24 horas pós-parto. Quanto aos outros betabloqueadores, não foram descritos efeitos deletérios resultantes de seu emprego na gestação¹⁰⁻¹². A reserpina causa diminuição da temperatura fetal, obstrução nasal e letargia fetal⁶.

A hidralazina, a clonidina, o minoxidil e o prazosin podem ser usados. Não se deve utilizar a guametidina⁶.

O nitroprussiato de sódio, devido à vasodilatação, pode causar na mãe uma série de sintomas incômodos, tais como náuseas, vômitos, sudorese, palpitações e cefaléia, mas não foram descritos efeitos prejudiciais ao feto.

O diazóxido causa retenção de sódio e água, aumento do ácido úrico na mãe e aumento da glicerina materna e fetal.

O sulfato de magnésio, utilizado nas crises convulsivas de eclâmpsia, não causa danos ao feto.

Os antagonistas do cálcio, tais como verapamil, fendilina e nifedipina, não causam efeitos teratogênicos, pelo menos segundo os trabalhos publicados até o presente.

Nitratos e nitritos - Não são conhecidas atualmente contra-indicações ao seu emprego na gestação.

Vasopressores - Não causam problemas ao feto.

Anticoagulantes - São medicamentos importantes no tratamento e prevenção dos fenômenos tromboembólicos, sobretudo em presença de válvulas protéticas. Os anticoagulantes orais podem provocar hemorragia vaginal e ovariana na mãe. Como passam pela placenta, podem causar hemorragia no feto, além de aumentar a possibilidade de deslocamento prematuro da placenta, placenta prévia, prematuridade e mortalidade fetal. Utilizados nos primeiros três meses da gravidez, podem ter ação teratogênica, quando em uso prolongado. As principais alterações no organismo fetal são: retardo do crescimento, atresia e aplasia nasal, pontilhado nos ossos do esqueleto das extremidades, alterações oculares, distrofia de unhas, encurtamento de dedos, retardo mental significativo²⁻⁴. Podem passar para o leite e devem ser evitados durante a amamentação⁴. A heparina, por ter peso molecular maior, não passa pela placenta e deve ser o anticoagulante utilizado nos três primeiros meses e depois da 37.^a semana de gestação. A heparina, quando empregada por períodos acima de 6 meses, pode levar à alopecia da mãe, abortamento e morte perinatal e à fratura de vértebras e coluna¹³. Os análogos da vitamina K podem causar hiperbilirrubímia¹⁴⁻¹⁶.

Antibióticos - Empregados na profilaxia e tratamento da doença reumática ativa e, sobretudo, na terapêutica das endocardites infecciosas. Não são conhecidas contra-indicações ao emprego da penicilina. A estreptomicina, a gentamicina e a banamicina são ototóxicos em uso prolongado. A eritromicina pode causar lesão hepática. A tetraciclina pode depositar-se nos dentes em desenvolvimento e em certas estruturas ósseas levando à descoloração dos dentes (ação de quelação com o cálcio), motivo pelo qual não deve ser administrada na segunda metade da gestação e no puerpério. O clorafenicol pode causar colapso vascular periférico e depressão da medula óssea além de ser hepatotóxico. Nada consta contra a cefaloridina, o cefalosporin, a cefalotina, a vancomicina, a ampicilina e a tobramina. As sulfas não devem ser utilizadas no 1.^o trimestre da gravidez, pois podem causar encefalopatia bilirrubínica.

A anfotericina B pode causar anomalias múltiplas, abortamento, encefalopatia bilirrubínica, mesmo com níveis baixos de bilirrubina. Se a mãe receber essa droga, a criança deve ser submetida a transfusão ex-sanguínea¹⁷.

Corticóides - Empregados no tratamento da doença reumática ativa, podem produzir cranioestenose, diminuição no crescimento do cérebro, palatosquise e hipoplasia das supra-renais. Aumentam a susceptibilidade do feto às infecções⁴.

Ácido-acetil salicílico - Utilizado no tratamento da doença reumática ativa, pode causar sangramento fetal, hiperbilirrubinemia e diminuição da agregação plaquetária.

Hipoglicemiantes - A insulina pode ser empregada na gravidez. O mesmo não ocorre com os hipoglicemiantes orais, que podem levar à hipoglicemia fetal, com lesão cerebral e morte⁴.

Redutores lipídios - Em relação ao uso do ácido nicotínico, do clofibrate e do probucol, parece não haver efeitos danosos ao feto⁴.

Redutores do ácido úrico - Nada consta contra a utilização do alopurinol na gestação.

Anestésicos - Os anestésicos gasosos podem provocar aumento no número de abortamentos e de defeitos congênitos¹⁸.

Diazepínicos - Barbitúricos - Esses medicamentos podem causar hipotermia, hipotonia, depressão respiratória e letargia no feto.

Depressores do sistema nervoso central - A morfina e a mepiridina, utilizadas no tratamento do edema agudo do pulmão, só causam transtornos quando administradas em altas doses, mas não em doses terapêuticas.

O niturtimox, empregado para o tratamento da doença de Chagas, não é, até o presente momento, contra-indicado.

O álcool causa retardo no crescimento, microcefalia, deformidade de membros, cardiopatias congênitas, deficiência mental e aumento da mortalidade perinatal. Além do mais, o álcool passa para o recém-nascido através do leite materno.

O fumo causa maior incidência de prematuridade, de abortos e de mortalidade pre-natal. A nicotina provoca vasoconstrição uterina e maior contractilidade do útero. Aumenta o nível sanguíneo de monóxido de carbono materno e fetal. Diminui a pressão parcial de oxigênio na veia umbilical. Causa diminuição ponderal e taquicardia no feto. Passa pelo leite materno. Causa retardo mental na escola¹⁹.

Referências

1. Gerard, R. et coll. - Las béta-bloquants en cardiologia pédiatrique. Arch BW Coeur, 73: 449, 1980
2. Stevens, W. J.; Barbier, J. - Thallotoxicosis during pregnancy. Acta Clin. Belg 31: 188, 1976
3. Ueland, A. - Pregnancy and cardiovascular disease. Med. Clin. N.A. 61: 1, 1977
4. Noble, M. M. - Prescribing in pregnancy. Practitioner, 212: 657, 1974.
5. Mc Allister, C. J. et al - Amniotic fluid levels of uric acid and creatinine in toxemic patients. Possible relation to diuretic use. Am. J. Gynecol. 115: 560, 1973
6. Finnerty, F. A. - Hypertension in pregnancy. Clin. Obst. Gynecol. 18: 145, 1975
7. Goodman, L. S.; Gillian, A. - The Pharmacological Basis of Therapeutics -The MacMillan Co., Toronto, Ontario, 1970
8. Elegant, E. - The fetal hydantoin syndrome. Klin. Pediatric 190: 307, 1978
9. Redman, C. W. G. et al. - Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. Lancet, 2: 753, 1976.
10. Pruynt, S. C. et al - Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. Am. J. Ob. General. 135: 485, 1979.
11. Hábib, A; Mc Carthy, J. S. - Effects on the neonate of propranolol administered during pregnancy. J. Pediatr. 91: 808, 1977
12. Paradiso, J. C. - Agentes betabloqueadores y embarazo. Conceptos actuales. Rev. Clin. Esp. 158: 247, 1980
13. Griffith, C. et al. - Heparin osteoporosis. JAMA, 163: 185, 1965.
14. Lutz, D. J. et al -Pregnancy and its complications following cardiac valve prothesis. Am. J. Gynecol. 131: 460, 1978
15. Hall J. G. et al - Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. Am J Med 68: 127, 1980
16. Hirsh et al - Anticoagulant in pregnancy. A review of indications and complications. Amer. Heart J 83: 301, 1942
17. Golbus, M. S. - Teratology for the obstetrician current status. Obstet Gynecol 55: 269, 1980
18. Hollingsworth, M. - Drugs and pregnancy. Clin. Obst. Gynecol 4: 503, 1977.
19. Witte, J. J. - Effects of cigarette smoking during pregnancy. J Med Ass. Ga 68: 386, 1979.