

FÁRMACOS CARDIOVASCULARES NA GRAVIDEZ

ANTONIO CARLOS LOPES, EULÓGIO EMILIO MARTINEZ FILHO, DUÍLIO RAMOS SUSTOVICH

As drogas, na puerperalidade, devem ser utilizadas quando há indicação absoluta e específica, tendo-se a atenção voltada para suas possíveis alterações fetais e para os efeitos deletérios sobre o organismo materno¹.

Digitálicos

As alterações hemodinâmicas que surgem na gravidez não acarretam alterações significantes na farmacocinética dos digitálicos, de forma que sua posologia não necessita ser alterada com o evoluir da gestação¹. Os aumentos da volemia e da filtração glomerular durante a gravidez não são suficientes para alterar a dinâmica farmacológica destas drogas. Rogers e col², porém, encontraram baixo nível sanguíneo de digoxina próximo ao termo da gestação, nível esse que duplica um mês após o parto, mesmo sem alteração posológica. Contudo, a experiência tem demonstrado que se essa alteração do nível plasmático da droga existe, não se acompanha de alteração clínica. Portanto, não se justifica aumento de dosagem da digoxina do último trimestre ou sua eventual substituição pela digitoxina.

Os digitálicos estimulam discretamente a contração uterina, podendo eventualmente diminuir a duração do trabalho de parto^{3, 4}. Contudo, vários estudos têm suscitado dúvidas quanto à ação ocitócica dessas drogas *in vivo*³.

Determinações do nível plasmático e tissular de digitálicos, por radioimunoensaio, têm demonstrado que essas drogas ultrapassam a barreira placentária, podendo ser encontradas tanto no coração fetal quanto no líquido amniótico⁵⁻⁷. Okita e col⁸ demonstraram, na espécie humana, que 3 a 5 horas após administração de digitoxina à mãe, a droga já pode ser detectada no feto de 12 semanas. Soyka⁹ chamou atenção para o fato de que a baixa concentração fetal de digitoxina se deve basicamente à intensa ligação plasmática da droga e à sua meia-vida longa.

Vários trabalhos demonstraram também a passagem transplacentária da digoxina². Saarikoosh¹⁰ injetou digoxina radioativa 5 minutos a 2 horas antes de abortamento legal e constatou passagem transplacentária rápida, com equilíbrio entre o nível sanguíneo materno e fetal em aproximadamente 30 minutos.

Baixa captação de digoxina pelo tecido fetal é comumente encontrada, porém com alto nível no músculo cardíaco, não superior ao plasmático. Esta droga é encontrada também no líquido amniótico, mas em concentração inferior à do plasma fetal e materno.

Como os digitálicos ultrapassam a barreira placentária, podem ser responsáveis por várias complicações no feto e no recém-nascido. Fouron⁶ constatou ação digitálica no eletrocardiograma fetal 3 horas após administração de dose tóxica a cadela prenhe; Sherman e Lodke¹¹ apresentaram um caso de intoxicação digitálica materna associada a alterações eletrocardiográficas do recém-nascido e complicação fatal.

Tem-se constatado também que filhos de mães em uso de digital freqüentemente apresentam baixo peso. Este é atribuído à alteração que a droga pode acarretar na passagem de aminoácidos ao nível placentário¹², ou ao fato de o parto ocorrer antes da data provável, em consequência do digitálico, com nascimento prematuro⁴, embora haja dúvidas quanto à ação ocitócica da droga *in vivo*³.

A digoxina é secretada pelo leite materno^{13, 14}, com níveis de 1 a 2 mg por dia, quantidade insuficiente para acarretar complicações no recém-nascido.

Embora a literatura chame a atenção para os efeitos adversos dos digitálicos sobre o feto, é possível utilizar essas drogas para o tratamento de taquicardias e insuficiência cardíaca fetal^{15, 16}.

Diuréticos

O edema é comum na gravidez, podendo ocorrer em até 80% das gestantes. O uso rotineiro de diuréticos na gestação normal, com a finalidade de tratar apenas o edema, expõe feto e mãe a riscos desnecessários. Essas drogas, bem como a restrição ao sal, não previnem a toxemia gravídica e também não há evidência de serem úteis ao tratamento da mesma, podendo inclusive agravá-la¹⁷⁻¹⁹. Assim, devem ser empregadas na gravidez somente quando há insuficiência renal e/ou cardíaca e associadas a drogas anti-hipertensivas que induzem a retenção hídrica, como hidralazina e diazóxido.

Nessas condições, devem-se utilizar habitualmente os tiazídicos e, havendo necessidade de diurético

Trabalho realizado no Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina.

mais potente, dá-se preferência à furosemida por via endovenosa. Os diuréticos que retêm potássio ainda não foram suficientemente testados na gravidez.

Os *diuréticos tiazídicos* são drogas de escolha no tratamento da hipertensão arterial essencial em sua fase incipiente²⁰. Seu mecanismo de ação consiste em inibir a reabsorção ativa de cloro na porção cortical do ramo ascendente da alça de Henle, o que leva a menor transporte de sódio. Dentre os diuréticos tiazídicos, utilizam-se preferencialmente a clorotiazida (250 a 1.000 mg ao dia) cuja ação perdura por 6 a 12 horas, e a clortalidona (50 mg ao dia), com efeitos por 24 a 72 horas.

Os *diuréticos* de alça promovem excreção de sódio acompanhada de bloqueio do transporte ativo de cloro na porção medular do ramo ascendente da alça de Henle. O mais utilizado na gravidez é a furosemida (40 a 120 mg ao dia), sendo sua ação de 4 a 6 horas.

Complicações maternas e fetais—Entre as eventuais complicações maternas conseqüentes ao uso de diurético incluem-se: hiperuricemia, hiperglicemia, hipercalcemia, hiponatremia, hipocalemia, aumento da renina plasmática, comprometimento da função renal, redução do volume plasmático, redução da perfusão placentária, disritmia cardíaca, pancreatite hemorrágica, trombocitopenia e hipersensibilidade.

Das complicações fetais as mais freqüentes, embora raramente encontradas, são hiponatremia, hipocalemia, disritmia cardíaca e trombocitopenia²¹. Deve ser salientada ainda a possibilidade de os diuréticos passarem para o leite materno, em quantidade pequena, porém por vezes suficiente para agirem no recém-nascido.

Antidissrítmicos

Com o advento de técnicas que permitem a dosagem dos níveis plasmáticos e tissulares das drogas antidissrítmicas, constatou-se que as mesmas impregnam a placenta e diversos órgãos fetais, podendo acarretar problemas. Obviamente, os efeitos farmacológicos e teratogênicos dessas drogas sobre o feto dependerão da dose, do estágio de desenvolvimento fetal, da permeabilidade placentária e da suscetibilidade genética do feto.

Durante o período de embriogênese, os tecidos fetais são muito suscetíveis à dismorfogênese química, razão para evitar-se a administração de drogas durante o primeiro trimestre da gestação. No segundo e terceiro trimestres, o problema mais sério relaciona-se ao efeito dos diferentes agentes terapêuticos sobre o crescimento e o desenvolvimento fetais.

Lidocaína—A lidocaína, por seu efeito anestésico, tem sido muito empregada para o alívio das dores do trabalho de parto e do período expulsivo. Além disso, por sua eficácia e rapidez de ação, é droga valiosa para o tratamento de disritmias cardíacas, especialmente ventriculares, inclusive as secundárias à intoxicação digitálica. Após o controle da disritmia, é freqüente sua infusão endovenosa profilática durante 24 a 36 horas.

Demonstrou-se que a lidocaína atravessa a barreira placentária²² sem implicar maior incidência de malformações fetais²³.

Alguns agentes antidissrítmicos com propriedades semelhantes às da lidocaína, como a mexiletina, não foram ainda suficientemente avaliados em gestantes, não sendo pois recomendáveis na gravidez.

Quinidina—A quinidina tem sido freqüentemente utilizada para o tratamento de extra-sístoles e taquicardias ventriculares e supraventriculares há muitos anos. Atravessa a barreira placentária²⁴ e as concentrações plasmáticas da mãe e do feto são semelhantes por ocasião do nascimento²⁵. Apesar de usada em gestantes há muitos anos, não há evidência de efeitos teratogênicos. Contudo, pode ocasionalmente exercer discreto efeito ocitócico²⁶, usualmente observado após o início das contrações uterinas espontâneas²⁷. Em doses terapêuticas, raramente desencadeia trabalho de parto prematuro²⁸, podendo ser usada durante toda a gravidez. Em doses tóxicas, pode causar até aborto²⁹.

Procaínamida—As indicações clínicas para o uso da procaínamida são semelhantes às da quinidina, se bem que melhores resultados sejam observados quando utilizada para o tratamento e prevenção de disritmias ventriculares.

Admite-se que essa droga possa ser usada com segurança durante a gravidez, não determinando efeitos teratogênicos, mesmo quando empregada no primeiro trimestre da gestação²³. Contudo, durante seu uso, há alta incidência de formação de anticorpos antinucleares e possibilidade de desenvolver-se um quadro clínico semelhante ao lúpus eritematoso. Por isso, a indicação da procaínamida deve ser limitada às pacientes que não toleram a quinidina ou não respondem a ela.

Difenilhidantoína—É um anticonvulsivante empregado preferencialmente para o tratamento de disritmias ventriculares e supraventriculares decorrentes de intoxicação digitálica. Quando usada durante o primeiro trimestre da gravidez, pode causar uma série de malformações fetais. Em vista disto, admite-se apenas a utilização obstétrica de difenilhidantoína em pacientes com disritmias secundárias à intoxicação digitálica e refratárias a outros agentes terapêuticos. Nesses casos, deverá ser empregada por curto período e nas menores doses possíveis.

Verapamil—Trata-se de droga derivada da papaverina, inicialmente utilizada como agente antianginoso. Por seus efeitos eletrofisiológicos no bloqueio do influxo de cálcio transmembrana, é altamente eficaz no tratamento das taquidissrítmias supraventriculares. A experiência com o uso de verapamil em gestantes é pequena. Barrillon e col³⁰ concluíram que não determina riscos de malformações fetais ou complicações obstétricas. Wolff e col³¹ relataram um caso em que se associou verapamil e digoxina para o controle de taquicardia supraventricular fetal.

Digitálicos—Já analisados anteriormente, são agentes inotrópicos cujas ações eletrofisiológicas e

efeito vagotônico os tornam úteis também como anti-disrítimicos. Na verdade, são as drogas mais utilizadas para o controle da frequência ventricular em casos de fibrilação e “flutter” atriais e para o tratamento de emergência da taquicardia paroxística supraventricular na gestação.

Beta-bloqueadores—Dentre os beta-bloqueadores, o propranolol é a droga que vem sendo estudada há mais tempo e a que melhor se conhece em termos de efeitos a longo prazo na gestação. Seu mecanismo antidisrítico depende principalmente da inibição da estimulação adrenérgica sobre o miocárdio. O propranolol tem sido empregado na gestação para o tratamento de extra-sístoles atriais e ventriculares. No “flutter” e na fibrilação atriais reduz a frequência ventricular média por deprimir a velocidade da condução atrioventricular.

A influência dos beta-bloqueadores sobre o concepto e a gravidez será analisada mais adiante.

Amiodarona—É derivada do benzofuran, que contém grande quantidade de iodo em sua composição. A amiodarona é altamente eficiente para o tratamento de disritmias ventriculares e supraventriculares. Seu uso durante a gestação tem sido pouco freqüente, devido ao conhecimento incompleto de suas características de transporte materno-fetal, além dos efeitos tóxicos de concentrações excessivas de iodo durante a vida fetal³².

McKena e col³³ utilizaram a amiodarona durante a gestação em paciente de 27 anos que apresentava crises de fibrilação e “flutter” atriais com frequência ventricular muito alta; por ser portadora da síndrome de Wolff-Parkinson-White. A gestação evoluiu sem complicações e o recém-nascido apresentou peso normal, notando-se discreta bradicardia (104 a 120 bpm) nas primeiras 48 horas de vida. Ao nascimento, os níveis de amiodarona no sangue fetal correspondiam a 25% dos níveis da droga no sangue materno. Sabe-se que 200 mg de amiodarona contém aproximadamente 75 mg de iodo. Sabe-se também que o iodo atravessa rapidamente a barreira placentária³⁴, concentrando-se na tireóide fetal, mesmo com apenas 14 semanas ou mais de gestação, podendo ocorrer hipotireoidismo neonatal após a ingestão de 12 mg³⁵.

Além disso, a droga tem o risco potencial de efeito teratogênico. Em nosso meio, Andrade e col³⁶ administraram amiodarona a 11 pacientes: a droga parece não ter influído desfavoravelmente na evolução da gestação. Observou-se apenas uma malformação congênita (fenda palatina) que foi, provavelmente, conseqüente à ingestão prévia de defenilhidatoína.

Acreditamos que o uso de amiodarona na gestação deva ser reservado aos casos de disritmias graves e refratárias a agentes terapêuticos com poucos efeitos tóxicos e sem ação teratogênica.

Anti-hipertensivos

Neste tópico serão analisadas as drogas anti-hipertensivas por nós utilizadas na puerperalidade e sobre as quais temos opinião formada.

Simpaticolíticos de ação central—O simpaticolítico de ação central de escolha na gravidez é a metildopa, especialmente pela positiva experiência acumulada com o seu emprego. A droga é utilizada em doses diárias de 250 a 2000 mg. Atua no sistema nervoso central produzindo estímulos alfa-adrenérgicos no centro vasomotor, os quais diminuem o efluxo de descargas simpáticas, com conseqüente vasodilatação e diminuição da resistência vascular periférica. O estímulo desses receptores dar-se-ia por meio da alfa-metil-norepinefrina formada no cérebro³⁷.

Os efeitos colaterais maternos mais comuns são: sedação, boca seca, hipotensão postural, galactorrêa e alterações da função hepática. Aproximadamente 20% dos pacientes podem apresentar teste de Coombs positivo e, raramente, anemia hemolítica, devendo a droga ser evitada em hepatopatas.

A metildopa ultrapassa a barreira placentária 3B e sua ação no sistema nervoso central do feto pode interferir no desenvolvimento normal do cérebro³⁹. Filhos de mães tratadas com metildopa, entre a 16ª e 20ª semana de gestação, podem apresentar, ao nascimento, menor desenvolvimento da cabeça⁴⁰.

Bloqueadores alfa-adrenérgicos—Dentre os bloqueadores alfa-adrenérgicos, temos utilizado com relativa frequência o prazosin, em substituição à metildopa. Seu mecanismo de ação é o bloqueio dos receptores alfa pós-sinápticos, inibindo o tono vasomotor, com conseqüente vasodilatação, diminuição da resistência periférica e do tono venoso. Por atuar apenas nesses receptores, não acarreta taquicardia.

Bloqueadores alfa e beta-adrenérgicos—A droga deste grupo é o labetalol, que bloqueia os receptores beta-1, beta-2 e alfa-adrenérgicos, na razão alfa-beta de aproximadamente 1:3. Não apresenta cardiosseletividade nem atividade simpaticomimética intrínseca. Analisando 25 gestantes que fizeram uso da droga durante a puerperalidade, Michael⁴¹ constatou ótima ação anti-hipertensiva, sem efeitos colaterais maternos, não tendo havido necessidade de suspendê-la em nenhuma paciente. A perimortalidade nesse grupo de hipertensas foi 3,5%.

Bloqueadores beta-adrenérgicos—Os beta-bloqueadores têm sido amplamente utilizados e com eficácia no tratamento da hipertensão arterial. Durante a gestação, contudo, a segurança destas drogas tem sido questionada por duas razões principais: ação na musculatura uterina e efeito sobre o concepto^{42, 43}.

A presença de receptores beta-adrenérgicos na musculatura uterina foi demonstrada em várias espécies animais^{44, 45} e na mulher⁴⁶. Segundo Pose e col⁴⁷ e Wansbrough e col⁴⁶, a epinefrina e a isoprenalina reduzem a atividade da musculatura uterina e os betabloqueadores aumentam-na, havendo conseqüentemente maior risco de aborto ou parto prematuro. Deve ser salientado, contudo, que o aumento da atividade uterina é muito mais evidenciado no útero não grávido que no grávido⁴⁸.

Os beta-bloqueadores administrados à mãe durante a gravidez atravessam a barreira placentária

e atuam sobre o feto⁴⁹. Garry e Van Petten⁵⁰ encontraram concentração plasmática fetal de propranolol da ordem de 5% em relação à encontrada no plasma materno; embora em menor concentração, sua atividade é três vezes maior no feto que na mãe, possivelmente devido à imaturidade hepática. Isso explica por que, a despeito da baixa concentração plasmática da droga, o feto está exposto a seus efeitos farmacológicos e teratogênicos.

O risco teratogênico dos beta-bloqueadores é muito pequeno, pelo menos em relação ao propranolol, que é a droga sobre a qual se tem maior experiência. Estudos experimentais^{51, 51} não demonstraram diferença significativa entre os fetos dos animais que receberam a droga e os do grupo controle.

A ação farmacológica sobre o concepto é mais importante. A presença de beta-bloqueador no sangue fetal pode acarretar bradicardia. Entretanto, demonstrou-se experimentalmente⁵³⁻⁵⁵ que o efeito sobre o ritmo cardíaco fetal é discreto. Os beta-bloqueadores podem acarretar hipoglicemia e broncoespasmo no recém-nascido e, passando para o leite materno, embora em pequena quantidade, atuam sobre o mesmo⁵⁶.

Beta-bloqueadores têm sido ainda responsáveis por placentas pequenas, dismaturidade fetal e maior sensibilidade ao estresse da anoxia^{57, 58}. Estas ocorrências, no entanto, são isoladas e não podem ser atribuídas com certeza aos beta-bloqueadores, havendo citações em que o uso dos mesmos na gravidez não acarretou complicação fetal^{59, 60}.

Deve-se levar em consideração que os beta-bloqueadores são utilizados em situações quase sempre graves e que, por si mesmas, podem ser responsáveis por muitas das complicações fetais encontradas. A análise cuidadosa da literatura demonstra que não há contra-indicação absoluta ao uso dos beta-bloqueadores na gravidez. Têm sido mais comumente empregados na gestação o propranolol⁶¹⁻⁶³, na dose diária de 40 a 160 mg, isoladamente ou em associação com hidralazina e diuréticos, e metoprolol⁶⁴, na dose diária de 50 a 200 mg.

Vasodilatadores de ação direta

Hidralazina—Apresenta ação direta sobre as arteríolas periféricas, interferindo no influxo de cálcio nas células musculares lisas da parede arteriolar. Há, conseqüentemente, redução da concentração de cálcio intracelular, com diminuição da força de contração da musculatura lisa vascular.

Na gravidez, a hidralazina tem sido utilizada isoladamente ou em combinação com diuréticos, propranolol ou metildopa. Acarreta significativa redução da pressão arterial, aumenta o fluxo sanguíneo renal e pode provocar retenção hídrica, quando usada por longo tempo.

É utilizada principalmente por via endovenosa, sendo o anti-hipertensivo de escolha na toxemia gravídica com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia. Por via oral, a dose preconizada varia de 50 a 150 mg ao dia.

Embora raras, hidralazina pode acarretar complicações maternas, tais como, náusea, vômito, anemia, leucopenia, esplenomegalia, artralgia, linfadenopatia, e lupus eritematoso. As complicações fetais, quando surgem, são decorrentes da hipotensão arterial e conseqüente hipóxia do concepto.

Diazóxido—O diazóxido provoca vasodilatação por ação direta nas arteríolas, podendo acarretar hipotensão importante quando administrado “via IV em bolo”. Essa reação é menos freqüente quando a droga é utilizada em infusão contínua (5 mg/Kg, com fluxo de 15 mg/min).

A droga pode levar à hiperglicemia materna, fetal e neonatal e inibir a contração uterina. Para o lado materno acarreta ainda anorexia, náusea, vômito, aumento do nível da uréia plasmática e edema. Seu uso na gestação está praticamente abandonado.

Nitroprussiato de sódio—Tem ação vasodilatadora tanto no território arterial como venoso, com potente ação hipotensora. A dose utilizada é 0,9 a 8,0 mg/Kg/min em infusão contínua.

Seu uso na gravidez não é mais recomendado, pois leva ao acúmulo de tiocianato que, ultrapassando a barreira placentária, pode acarretar intoxicação fetal, com óbito intrauterino⁶⁵.

Nitroglicerina—A nitroglicerina atua diretamente na musculatura lisa dos vasos, promovendo vasodilatação, tanto dos vasos de resistência como de capacidade, com ação mais intensa nos últimos. Administrado por via IV, os efeitos são rápidos e potentes.

Writer e col⁵⁶ demonstraram que a nitroglicerina diminui a auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral em cães hipertensos, com aumento do fluxo sanguíneo ao cérebro, mesmo com diminuição da pressão arterial média. Como a hemodinâmica intracraniana da gestante hipertensa está alterada, principalmente quando há toxemia gravídica, essa droga pode acarretar aumento súbito na pressão arterial intracraniana, com graves conseqüências. Snyder e col⁶⁶, contudo, referem seu uso com sucesso no controle da hipertensão arterial grave durante parto cesáreo. Seu emprego na gravidez necessita ser melhor estudado.

Inibidores da enzima conversora

Os inibidores da enzima conversora (IEC) atuam bloqueando a enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II. A diminuição desta última reduz a vasoconstricção bem como a secreção de aldosterona, com menor retenção de sódio.

O emprego dos IEC na gestação requer investigações cuidadosas, pois em animais de experimentação têm-se mostrado tóxicos ao feto⁶⁷. Entre os efeitos colaterais maternos incluem-se a perda de paladar, diminuição de peso, exantema, prurido, febre, eosinofilia, proteinúria, aumento de uréia e creatinina, taquicardia, hipotensão postural, fenômeno de Raynaud, hipercalemia, náusea e vômito.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Entre os bloqueadores dos canais de cálcio a nifedipina é a mais eficaz como droga anti-hipertensiva e sobre a qual se tem maior experiência na gravidez. Atua inibindo os canais de cálcio da musculatura lisa dos vasos, levando à diminuição da pressão arterial sistêmica, principalmente nas crises hipertensivas. Walter e Redman⁶⁸, utilizando dose única de 5 a 10 mg, via oral, constataram importante redução na pressão sistólica e diastólica das gestantes, que persistiu por 4 horas, sem complicações maternas e fetais.

Vasodilatadores coronarianos

A nitroglicerina e o dinitrato de isossorbida apresentam como efeitos colaterais maternos hipotensão arterial sistêmica, taquicardia, cefaléia e rubor. Não atuam sobre o conceito, a não ser indiretamente, através da hipotensão arterial sistêmica materna.

A nifedipina inibe o influxo de Ca^{++} na musculatura lisa das artérias e arteríolas coronárias, acarretando vasodilatação. É eficaz no tratamento da angina vasoespástica, angina estável ou instável, tanto isoladamente como em associação com outras drogas. Pode acarretar hipotensão postural, rubor e taquicardia, sendo destituída de efeito sobre o conceito.

Anticoagulantes e fibrinolíticos

Embora não sejam fármacos cardiovasculares, merecem análise em decorrência de sua importância no tratamento de gestantes portadoras de prótese valvar.

Os anticoagulantes orais atualmente disponíveis são derivados cumarínicos ou da indandiona. Exercem, essencialmente, a mesma ação no organismo, sendo as diferenças apenas quantitativas⁶⁹.

Devido a seu pequeno peso molecular, tais drogas atravessam facilmente a placenta, podendo comprometer o conceito⁷⁰⁻⁷⁴. Alguns trabalhos^{75, 76} questionam sua segurança durante a gravidez, enquanto outros depõem a favor de sua utilização^{70, 77}. A opinião dominante, porém, é que estes fármacos são maléficis para o feto durante o decorrer da gravidez. Durante o 1º trimestre, especialmente entre a 6ª e a 9ª semanas, os anticoagulantes orais podem ocasionar defeitos de desenvolvimento fetal, como hipoplasia facial e/ou nasal, encurtamento das extremidades e retardo mental^{70, 71}. Se a terapêutica anticoagulante for usada no 2º trimestre, pode ocorrer hemorragia fetal e defeitos de desenvolvimento (microcefalia), cegueira e retardo mental⁷³. A incidência total de embriopatias, abortamento e natimortos foi de 67%, para a exposição à droga durante o 1º e 2º trimestres, e de 20 a 30% durante o 2º e 3º trimestres⁷¹. Malformação do sistema nervoso central pode ocorrer com a exposição à droga em qualquer dos trimestres da gestação⁷⁴.

O warfarin não aparece no leite materno quando a lactante está se utilizando dele⁷⁸. Em uma série de 125

mães lactantes em uso de warfarin, o tempo de protrombina de todos os lactentes permaneceu normal⁷⁹. A fenindiona, entretanto, prolonga o tempo de protrombina do lactente. Outros anticoagulantes orais (bi-hidroxycumarina, temprocoumin, acecoumarin, difenandiona e anisindiona) podem aparecer no leite materno, porém ainda não se estabeleceu se são maléficis ao lactente. As crianças de mães que amamentam e tomam anticoagulante oral devem receber suplemento de vitamina K, quando a atividade de protrombina materna for inferior a 20%.

As pacientes que usam anticoagulantes orais, ao conceberem, terão seus conceitos sujeitos ao efeito desses medicamentos⁸⁰.

O mecanismo proposto para explicar a gênese das anomalias fetais sofreu modificações nos últimos anos. Os cumarínicos inibem a carboxilação pós-transicional dos fatores de coagulação⁸¹, prevenindo assim sua ligação com o cálcio. Presume-se que opere mecanismo semelhante quando os cumarínicos inibem a ação das proteínas ligadoras do cálcio nos ossos^{82, 83}. Além disso, acredita-se que as hemorragias mínimas no embrião, resultando em crescimento desordenado, possam causar malformação do sistema nervoso central⁷⁴.

Villasanta⁷⁶ relatou 18% de mortalidade perinatal associada à terapêutica cumarínica e advertiu acerca dos riscos inerentes ao uso de anticoagulantes orais durante a gravidez. Por outro lado, Hirsh e col⁸⁴ consideraram que as mortes por hemorragia associadas à terapêutica cumarínica só ocorrem quando o anticoagulante é administrado até o termo. Quando o medicamento é interrompido três semanas antes do parto, não se verificam complicações hemorrágicas. Algumas mortes neonatais citadas por Villasanta⁷⁶ associavam-se, outrossim, a controle precário da terapêutica anticoagulante, realçando a importância de cuidado rigoroso nesse particular.

Durante o 1º mês de tratamento, a atividade protrombínica é controlada semanalmente; depois, a cada 2 semanas⁸⁵.

A estreptoquinase, agente trombolítico, tem-se mostrado superior à heparina em relação à lise da trombose venosa profunda, venograficamente demonstrada, bem como ao tratamento da embolia pulmonar. Não ultrapassa a placenta, sendo portanto destituída de efeito sobre o conceito. As complicações maternas independem da gestação^{86, 87}.

REFERÊNCIAS

1. Conradsson TB, Werko L—Management of heart disease in pregnancy. *Prog cardiovasc*, 16: 407, 1974.
2. Rogers MC, Willerson JT, Goldblatt A, Smith TW—Serum digoxin concentrations in the human fetus, neonate and infant. *N Engl J Med*, 287: 1010, 1972.
3. Norris PR—The action of cardiac glycosides on the human uterus. *J Obstet Gynaec Br Cwllth*, 68: 916, 1961.
4. Weaver JB, Pearson JF—Influence of digitalis on time of onset and duration of labour in women with cardiac disease. *Br Med J*, 3: 519, 1973.

5. Doherty JE, Perkins WH—Tissue concentration and turnover of tritiated digoxin in dogs. *Am J Cardiol*, 17: 47, 1966.
6. Fouron JC—Dynamic of the placental transfer of digoxin in the dog. *Biol Neonate*, 23: 116, 1973.
7. Hernandez A, Burton RM, Goldring D, Klint R—The effects of maternally administered digoxin upon the cardiovascular hemodynamics of fetal lamb. *Am Heart J*, 85: 511, 1973.
8. Okita GT, Plotz EJ, Davis ME—Placental transfer of radioactive digitoxin in pregnant women and its fetal distribution. *Circ Res*, 4: 376, 1956.
9. Soyka LF—Digoxin: placental transfer, effects on the fetus and therapeutic use in the newborn. *Clin Perinatol*, 2: 23, 1975.
10. Saarikosh S—Placental transfer and fetal uptake of ³H-digoxin in humans. *Br J Obstet Gynaecol*, 83: 879, 1976.
11. Sherman JL, Locke RU—Transplacental neonate digitalis intoxication. *Am J Cardiol*, 6: 834, 1960.
12. Whitsett JA, Wallick ET—^{1/2}H²O/ouabain binding and Na⁺K⁺ AT-Pase activity in human placenta. *Am J Physiol*, 238: E38, 1980.
13. Chan V, Tse TF, Wong V—Transfer of digoxin across the placenta and into the breast milk. *Br J Obstet Gynaecol*, 85: 605, 1978.
14. Lecy M, Granit L, Laufer N—Excretion of drugs in human milk. *N Engl J Med*, 297: 789, 1977.
15. Harrigan J T, Kangos J J, Sikka A, Spisso K R, Natarajan N, Resenfeld D, Leiman S, Korn D—Successful treatment of fetal congestive heart failure secondary to tachycardia. *N Engl J Med*, 304: 1527, 1981.
16. Kerenyi TD, Gleicher N, Meller J—Transplacental cardioversion of intrauterine supraventricular tachycardia with digitalis. *Lancet*, 2: 393, 1980.
17. Lindberg BS—Salt, diuretics and pregnancy. *Ginec Obstet Invest*, 10: 145, 1979.
18. MacLeon AB, Doing JR, Aickin DR—Hypovolemia, preeclampsia and diuretics. *Br J Obstet Gynaecol*, 85: 597, 1978.
19. Palomaki JF, Lindheimer MD—Sodium depletion simulating deterioration in a toxemic pregnancy. *N Engl J Med*, 282: 88, 1970.
20. Kraus GW, Marchese JR, Yen SSC—Prophylactic use of hydrochlorothiazide in pregnancy. *JAMA*, 198: 1150, 1966.
21. Rodriguez SV—Neonatal thrombocytopenia associated with antepartum administration of thiazide drugs. *N Engl J Med*, 270: 881, 1964.
22. Biehl D, Shnider SM, Levinson S, Callender K—Placental transfer of lidocaine. *Anesthesiology*, 48: 409, 1978.
23. Heinomen OP, Slone D, Shapiro S—Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Massachusetts, Littleton, 1977.
24. Colin A, Lambotte R—Influence tératogène des médicaments administrés à la femme enceinte. *Rev Med Liege*, 27 (supl. 1): 39, 1972.
25. Hill LM, Malkasian GD—The use of quinidine sulfate throughout pregnancy. *Obstet Gynec*, 45: 366, 1974.
26. Meyer J, Lackner JE, Schochet SS—Paroxysmal tachycardia in pregnancy. *JAMA*, 94: 1901, 1930.
27. Szekey P, Snaith L—Heart Disease and Pregnancy. Edinburg and London, Churchill-Livingstone, 1974.
28. Soritzer RC, Seldon M, Mattes LM, Donoso EMH, Friedberg CK—Serious arrhythmias during labor and delivery in women with heart disease. *JAMA*, 211: 1005, 1970.
29. Merx W—Cardiac arrhythmias in pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr*, 97: 1987, 1972.
30. Barrillon A, Grand A, Gerbeaux A—Treatment of the heart during pregnancy. *Ann Med Intern*, 125: 437, 1974.
31. Wolff F, Breuker KH, Schlemker KH, Bolte A—Pre-natal diagnosis and therapy of fetal heart rate anomalies. With a contribution on the placental transfer of verapamil. *J Perinat Med*, 8: 203, 1980.
32. Galina MP, Avnel NL, Einhorn A—Iodides in pregnant. An apparent cause of neonatal death. *N Engl J Med*, 267: 1124, 1962.
33. McKenna WJ, Harris L, Rowland E, Whitelaw A, Storey G, Holt D—Amiodarone therapy during pregnancy. *Am J Cardiol*, 51: 1231, 1983.
34. Ginsburg J—Placental drug transfer. *Ann Rev Pharmacol toxicol*, 11: 387, 1971.
35. Burrow GN—Maternal fetal considerations in hyperthyroidism in: Volpe R—Clinics in Endocrinology and Metabolism. London, Saunders, 1978.
36. Andrade J, Coda MM, Marcus RER, Guedes MCS, Storti C, Passarelli L, Borelli FAO, Hansted CA, Magalhães HM—Evolução da gestação em pacientes cardíacas em uso de cloridrato de amiodarona. *Rev Bras Clin Terap*, 11: 861, 1982.
37. Van Zwieten PA—Pharmacology of centrally acting hypotensive drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 10: 13S, 1980.
38. Ounsted MK, Moak VA, Good EJ, Redman CWG—Hypertension during pregnancy with and without specific treatment: the development of the children at the age of four years. *Br J Obstet Gynaecol*, 87: 19, 1980.
39. Lewis PE—Do drugs acting on the nervous system affect cell proliferation in the developing brain? *Lancet*, 1: 399, 1977.
40. Jones HMR, Cummings AJ, Setchell KDR, Lawson AM—A study of the disposition of a—methyl dopa in newborn infants following its administration to the mother for the treatment of hypertension during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol*, 8: 433, 1979.
41. Michael CA—Use of labetalol in the treatment of severe hypertension during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol*, 8: 211S, 1979.
42. Datta S, Kitzmiller JL, Ostheimer GW, Schoenbaum SC—Propranolol and parturition. *Obstet Gynec*, 51: 577, 1978.
43. Habid A, McCarthy JS—Effects on the neonate of propranolol administered during pregnancy. *J Pediat*, 91: 808, 1977.
44. Chegg C—The effect of adrenergic blocking agents of the guinea-pig uterus in vitro and a study of the histology of the intrinsic myometrial nerves. *J Physiol*, 169: 73, 1963.
45. Mauchan GB, Shabanah EH, Toth A—Experiments with pharmacologic sympatholysis in the gravid. *Am J Obstet Gynec*, 97: 764, 1976.
46. Wansbrough H, Nakanishi H, Wood C—Effects of epinephrine on human uterine activity in vitro and in vivo. *Obstet Gynec*, 30: 779, 1967.
47. Pose SV, Cibils LA, Suspan F—Effects of 1-epinephrine infusion on uterine contractility and cardiovascular system. *Am J Obstet Gynec*, 84: 297, 1962.
48. Wansbrough H, Nakanishi H, Wood C—The effect of adrenergic receptor blocking drugs on the human uterus. *J Obstet Gynaec Brit Cwlth*, 75: 189, 1968.
49. Joelson I, Barton A, James S, Adamson K—The response of the unanesthetized sheep fetus to sympathomimetic amines and adrenergic blocking agents. *Am J Obstet Gynaec*, 114: 43, 1972.
50. Garry R, Van Petten D—Pharmacology and the fetus. *Br Med Bull*, 31: 75, 1975.
51. Bodin NO, Flodh H, Magnusson G et al—Toxicological studies on metoprolol. *Acta Pharmacol Toxicol*, 36 (supl.) (Kbh): 96, 1975.
52. Kulay Jr L, Simões MJ, Villa N, Kulay NNC, Delascio-Lopes VL, Vigorito MM, Lopes AC—Comportamento da prenhez da rata albina submetida à ação do cloridrato de 1-isopropilamina-3—(1-Naftilox) 2 2-Propranolol. *Ensaio Biológico Ginec Obst Bras*, 1: 419, 1978.
53. Eskes T, Stolte L, Seelen J, Moed HD, Vogelsang C—Epinephrine derivatives and the activity of the human uterus (II). *Am J Obstet Gynec*, 92: 871, 1965.
54. Barden TP, Stander RW—Myometrial and cardiovascular effects of an adrenergic blocking drug in human pregnancy. *Am J Obstet Gynec*, 102: 91, 1968.
55. Barden TP, Stander RW—Effects of adrenergic blocking agents and catecholamines in human pregnancy. *Am J Obstet Gynec*, 102: 226, 1968.
56. Writer WDR, James FW, Stullken EH, Koontz FA—Intracranial effects of nitroglycerin—an obstetrical hazard? *Anesthesiology*, 53: S309, 1980.
57. Fiddler GI—Propranolol and pregnancy. *Lancet*, 2: 722, 1974.
58. Gladstone GR, Hordof A, Gersony WM—Propranolol administration during pregnancy: effects of the fetus. *J Pediat*, 86: 962, 1975.
59. Bullock JL, Harris RE, Young R—Treatment of thyrotoxicosis during pregnancy with propranolol. *Am J Obstet Gynec*, 121: 242, 1975.

60. Ledwich JR, Jay JE—Idiopathic recurrent ventricular fibrillation. *Am J Cardiol*, 24: 225, 1969.
61. Bott-Kanner G, Schweitzer A, Reisner SH, Joel-Cohen SJ, Rosenfeld JB—Propranolol and hydralazine in the management of essential hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 87: 110, 1980.
62. Cotteel M, Dequiedt PH, Potier A, Puech F, LeLievre G, Leroy JL, Tacquet A, Delecour M—Influence des thérapeutiques actuelles et notamment des beta-bloquants sur le pronostic foetal et maternal des syndromes hypertensifs de la grossesse *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 8: 253, 1979.
63. Aliahou HE, Silverberg DS, Reisin E, Romeru I, Mashiach S, Serr DM—Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 85: 431, 1978.
64. Sandstrom B—Antihypertensive treatment with the adrenergic beta-receptor blocker metoprolol during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*, 9: 195, 1978.
65. Lewis PE, Cefalo RC, Naulty JS, N'Dhay FL—Placental transfer and fetal toxicity of sodium nitroprusside. *Gynec Invest*, 8: 46, 1977.
66. Snyder SW, Wheeler AS, James FM—The use of nitroglycerin to control severe hypertension of pregnancy during cesarean section. *Anesthesiology*, 51: 563, 1979.
67. Broughton Pipkin F, Turner SR, Symonds EM—Possible risk with captopril in pregnancy: some animal data. *Lancet*, 1: 1256, 1980.
68. Walter BNJ, Redman CWG—Control of severe hypertension in pregnancy with nifedipine. *Clin Exp Hypertens Pregnancy B*, (2:3): 196, 1982.
69. Levine WG—Anticoagulant, antithrombotic, and thrombolytic drugs. In: Goodman LS, Gilman A—*The Pharmacological Basis of Therapeutic*. McMillan Publishing. New York, 1975.
70. Bloomfiels DK—Fetal deaths and malformations associated with the use of coumarin derivatives in pregnancy. A critical review. *Am J Obstet Gynec*, 107: 883, 1970.
71. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM—Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med*, 68: 122, 1980.
72. Petifor JM, Benson R—Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *J Pediat*, 86: 459, 1975.
73. Sherman S, Hall BD—Warfarin and fetal abnormality. *Lancet*, 1: 693, 1976.
74. Warkany J, Bofinger M—Le role de la coumadine dan les malformations congenitales. *Med Hyg*, 33: 1454, 1975.
75. Flessa HC, Gluck HI, Ditchilo A—Thromboembolic disorders in pregnancy; pathophysiology, diagnosis and treatment with emphasis on heparin. *Clin Obstet Gynec*, 17: 195, 1974.
76. VillaSanta U—Thromboembolic disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynec*, 93: 142, 1965.
77. Fillmore SJ, McDevitt E—Effects of coumarin compounds and the fetus. *Ann Intern Med*, 73: 731, 1970.
78. Baty JD, Breckenridge A, Lewis PJ et al—May mothers taking warfarin breast feed their infants. *Br J Clin Pharmacol*, 3: 969, 1976.
79. Brambel CE, Hunter RE—Effect of dicumarol on the nursing infant. *Am J Obstet Gynec*, 59: 1153, 1950.
80. Kerber IJ, Warr OS, Richardson C—Pregnancy in a patient with a prosthetic valve, associated with fetal anomaly attributed to warfarin sodium. *JAMA*, 203: 223, 1968.
81. Stenflo J, Suttie JW—Vitamin K—Dependent formation of gammacarboxyglutamic acid. *Ann Rev Biochem*, 46: 157, 1977.
82. Hauchka PV, Lian JB, Gallop PM—Direct identification of the calcium-binding amino acid gamma-carboxyglutamate in mineralized tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*, u72: 3925, 1975.
83. Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM—Vitamin K and mineralization. *Trends Biochem Sci*, 3: 75, 1978.
84. Hirsh J, Cade JF, O'Sullivan EF—Clinical experience with anticoagulant therapy during pregnancy. *Br Med J*, 1: 270, 1970.
85. Wilkinson EJ, Towne JB—Venous thrombosis. In: Schaefer G, Graber EA—*Complications in Obstetrics and Gynecologic Surgery*. Hagerstown, Harper & How, 1981.
86. Beller FK—Thromboembolic disease in pregnancy. In: Gerbie AB, Sciarra JJ—*Gynecology and Obstetrics*. Vol. 2°, Hagerstown, Harper & Row, 1979.
87. Frantatoni JC, Ness Paul Simon TL—Thrombolytic therapy: Current Status. *N Engl J Med*, 293, 1073, 1975.