



Ministério da Saúde

# boletim de FARMACOVIGILÂNCIA

VOLUME 5 – NÚMERO 2 – 2.º TRIMESTRE 2001



infarmed  
Instituto Nacional  
da Farmácia  
e do Medicamento

## Editorial

Neste número, apresenta-se a primeira de duas partes de um artigo dedicado à prevenção das reacções adversas dos medicamentos, na perspectiva da sua utilização pela mulher grávida, tendo em consideração os riscos maternos e de teratogenicidade. Optou-se por uma abordagem em função de sintomas ou patologias de apresentação e não orientada por fármacos, procurando-se assim ir de encontro ao processo de decisão clínica em situações reais. Conforme abaixo se discute, são inúmeras as dificuldades metodológicas para obtenção de evidência de apoio à prescrição. Fundamentalmente, salientam-se medicamentos das categorias A ou B da classificação da FDA e/ou cuja relação risco-benefício tenha sido, em geral, considerada favorável por peritos apoiados nos dados disponíveis.

Nesta 1.ª Parte tecem-se algumas considerações gerais e abordam-se intercorrências agudas da gravidez, enquanto a 2.ª parte se dedica a problemas de carácter crónico, com manifestações persistentes ou recorrentes, com impacto especial na gravidez.

**A exposição inadvertida, durante a gravidez, a um fármaco de perfil pouco conhecido ou a um conhecido agente teratogénico, bem como o respectivo desfecho, devem ser notificados.** A notificação deste tipo de ocorrências constitui um importante instru-

## Neste número

Editorial	p.1
Artigo Especial – Gravidez e utilização segura de fármacos – 1ª parte	p.1
Breves – Combinação stavudina + didanosina: casos fatais em mulheres grávidas. – Trastuzumab: risco de cardiotoxicidade em associação com antraciclina	p.4
Medicamentos e Exames Laboratoriais – Urina tipo II	p.4

mento para a monitorização da segurança dos medicamentos na gravidez, dados os problemas éticos e metodológicos inerentes aos estudos nesta área.

Ainda neste Número, abre-se uma nova secção sobre “interacções” medicamento-teste laboratorial. Em cada edição, será focado um parâmetro laboratorial de diagnóstico de uso comum, com os principais efeitos confundentes potencialmente originados pela toma concomitante de medicamentos.

RP

## Gravidez e Utilização Segura de Fármacos 1.ª Parte: Intercorrências Agudas

Cerca de 2-3% das anomalias congénitas são induzidas por medicamentos. A escolha do melhor tratamento para uma mulher grávida é problemática, dada a pouca informação existente nesta área. Quando é aprovada a comercialização de determinado medicamento, o seu conhecimento associado à gravidez limita-se aos resultados de estudos em fase pré-clínica em animais (frequentemente de difícil extrapolação para os humanos) e à exposição humana acidental durante a gravidez. Após a comercialização, **mais dados** vão sendo obtidos essencialmente a partir de relatos de casos e estudos epidemiológicos retrospectivos ou, prospectivamente, através da **farmacovigilância**. Como os

estudos de teratogenicidade têm habitualmente grandes limitações em termos de dimensão das amostras, têm sido produzidas cada vez mais meta-análises.

Fundamentalmente, não existe nenhuma abordagem que permita estabelecer de forma absoluta e definitiva a segurança e os riscos dos fármacos na gravidez. Os escolhos são vários: dimensão das amostras; efeito confundente de factores maternos preexistentes (ex.: doenças crónicas); viés de reconstituição de factos (*recall bias*) nos estudos retrospectivos; carência de aleatorização das amostras; viés por grande voluntarismo na notificação de danos fetais versus a ausência de relatos de gestações sem complicações,

FICHA TÉCNICA **Director:** Dr. António Faria Vaz (FV) **Editor:** Dr. Rui Pombal (RP) **Corpo Redactorial:** Dr.ª Adriana Gamboa (AG), Dr.ª Ana Araújo (AA), Dr.ª Anabela Lima (AL), Dr. António Lourenço (AN), Dr.ª Catarina Godinho (CG), Cecília Lima (CL), Cláudia Bicho (CB), Dr.ª Cristina Rocha (CR), Prof.ª Doutora Cristina Sampaio (CS), Dr.ª Fátima Canedo (FC), Dr.ª Fátima Vaz (FV), Prof. Doutor Jorge Polónia (JP), Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa (RR), Dr. Pedro Marques da Silva (MS), Dr.ª Regina Carmona (RC), Prof. Doutor Vasco Maria (VM); **Conselho Consultivo:** Prof. Doutor J. M. G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor Jorge Gonçalves; Prof. Doutor J. M. de Sousa Pinto; Dr. J. C. F. Marinho Falcão; Prof.ª Doutora Rosário Brito Correia Lobato; **Redacção e Administração:** INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa, Tel. 21 798 71 00, Fax. 21 798 73 16, correio electrónico: infarmed@infarmed.pt.; **Execução Gráfica:** GRÁFICA MAIADOURO; **Depósito Legal n.º** 115699/97. **ISSN** 0873-7118. **Tiragem:** 37.750 exs.

apesar de uma exposição potencialmente teratogénica; problemas metodológicos das meta-análises (combinação de dados de estudos não comparáveis, os estudos em que não se encontra associação entre exposição e lesão poderão ter menos probabilidade de serem publicados) etc.

Se recorrermos à evidência disponível, a lista de fármacos comprovadamente teratogénicos nos humanos é relativamente pequena (Quadro I).

- agentes androgénicos
- anticonvulsivantes em geral
- anti-inflamatórios não esteróides\*
- antimetabólitos e agentes alquilantes
- antitiroideus (propiltiouracilo e metibazol)
- bloqueadores dos receptores da angiotensina II
- hipoglicemiantes orais\*
- inibidores da enzima de conversão da angiotensina
- lítio
- misoprostol
- opiáceos\*, benzodiazepinas\*
- talidomida
- tetraciclina
- varfarina

**QUADRO I. FÁRMACOS ACTUALMENTE EM USO CLÍNICO COM TERATOGENICIDADE DEMONSTRADA EM HUMANOS NAS DOSES CLÍNICAS HABITUAIS**

\*inclui fármacos indutores de toxicidade no feto, sem disgnese  
[Adaptado de G. KOREN, A. PASTUSZAK, S. ITO, 1998]

A FDA (US Food and Drug Administration) definiu várias categorias de medicamentos com base no seu risco de teratogenicidade (Quadro II). Algumas outras instituições propõem classificações diferentes, embora com uma “filosofia” semelhante. A categorização da FDA, no entanto, apesar da sua ampla divulgação, nem sempre se tem revelado muito útil, antes geradora de ambiguidades para o médico prescriptor. Note-se, por exemplo, que na Categoria A se encontram praticamente apenas a tiroxina e algumas vitaminas. Se um medicamento X pode não ser teratogénico em alguns estádios da gravidez, já um medicamento D não está forçosamente contraindicado, enquanto um fármaco categorizado como C não é necessariamente menos seguro do que um de Categoria B, pois pode tratar-se apenas de uma questão de disponibilidade de dados. Por outro lado, devido a considerações legais, os detentores de AIM aplicam por vezes uma categoria mais restritiva do que se poderia esperar a partir dos dados disponíveis.

<b>Categoria A</b>	Estudos controlados em mulheres grávidas não demonstraram riscos para o feto no primeiro trimestre, não havendo evidência de risco nos trimestres seguintes. A possibilidade de dano fetal parece remota.
<b>Categoria B</b>	Estudos em animais não demonstraram risco para o feto e não há estudos controlados em grávidas, ou estudos em animais demonstraram um efeito adverso mas estudos controlados em grávidas não demonstraram esse risco.
<b>Categoria C</b>	Estudos em animais não indicam risco para o feto e não existem estudos controlados em grávidas, ou não existem estudos animais ou humanos. O medicamento deve ser usado apenas se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto.
<b>Categoria D</b>	Existe a evidência de risco fetal humano, mas existem situações em que os benefícios podem prevalecer em relação ao risco (doenças graves ou que põem em perigo a vida em que outros fármacos são ineficazes ou têm um risco superior).
<b>Categoria X</b>	Existe um risco definitivo baseado na experiência humana ou em estudos animais e os riscos prevalecem sobre os benefícios da grávida. O medicamento está contraindicado na grávida ou mulher fértil.
<b>NR</b>	Não classificado

**QUADRO II. Categorias da FDA (US Food and Drug Administration) para o uso de fármacos na gravidez.**

O uso de medicamentos por mulheres grávidas encontra-se associado a: exposição inadvertida, quando uma mulher em idade fértil fica inesperadamente grávida enquanto faz algum tipo de medicação; doenças crónicas; intercorrências agudas sintomáticas durante a gravidez. Existem portanto diversas situações em que o médico pode ver-se confrontado com o uso de medicamentos numa mulher grávida. O conhecimento destas situações mais frequentes e do perfil dos medicamentos que melhor se adaptam é importante de modo a evitar, na medida do possível, por um lado uma exposição fetal arriscada, por outro ansiedade desnecessária.

As **CONDIÇÕES AGUDAS E SINTOMÁTICAS** são muitas vezes autolimitadas e *minor* e, portanto, é consensual que o tratamento não medicamentoso deve ser preferido sempre que possível.

Ao decidir-se pelo tratamento médico, deve-se:

- quando possível, deferir o seu uso para depois do primeiro trimestre;
- usar a mais baixa dose eficaz e durante o mais curto lapso de tempo possível;
- evitar o uso de medicamentos novos, a menos que o seu perfil de segurança seja bem conhecido.

### ••• Problemas gastrointestinais

#### • NÁUSEAS E VÓMITOS

Afectam uma elevada percentagem de gestantes. Embora esta situação seja muitas vezes controlada com a mudança dos hábitos alimentares, pode tornar-se de tal forma grave que seja necessário o recurso a medicamentos. A combinação **doxilamina/piridoxina**, os anti-histamínicos anti-H<sub>1</sub> isolados (como o dimenidrinato ou a hidroxizina), mas também a metoclopramida e as fenotiazinas não parecem apresentar aumento de risco de teratogenicidade.

#### • PIROSE, AZIA

Causam elevado desconforto, pelo que o recurso a terapêutica medicamentosa é muitas vezes necessário. O uso de **antiácidos** (contendo cálcio, magnésio, alumínio, ou alginatos) e do **sucralfato** (baixa absorção) é considerado seguro. Os sais de magnésio serão preferíveis aos de alumínio na grávida obstipada. O bicarbonato de sódio é de evitar, pelo risco teórico de alcalose metabólica e de retenção hídrica materna e fetal. Não há relatos de toxicidade associada ao **simeticone/dimeticone**, antilatulento frequentemente combinado aos preparados antiácidos comercializados. Os fármacos **anti-H<sub>2</sub>** também serão em princípio seguros, **embora** a sua utilização seja provavelmente pouco racional no contexto da sintomatologia dispeptica comum da grávida; também quanto aos inibidores da bomba de prótons, dos escassos dados disponíveis, não há até ao momento, evidência de teratogenicidade.

#### • DIARREIA AGUDA

Recurso essencialmente a **medidas não farmacológicas**. O uso de antidiarreicos deve ser de uma forma geral evitado. Os preparados **probióticos regularizadores da flora intestinal** (*Lactobacillus acidophilus* ou *Saccharomyces boulardii*), são considerados geralmente seguros, havendo inclusivamente estudos que incluíram o seu uso pré-natal na prevenção da vaginose bacteriana materna e de atopia na futura criança.

#### • OBSTIPAÇÃO

A hidratação e o aumento de fibra na dieta são essenciais, com eventual recurso a expansores à base de fibra (**farelo, bran, ispagula**). Os medicamentos contendo cáscara sagrada, *psyllium* e *senne* são **teoricamente** de evitar, pelo risco de estimulação uterina. A **lactulose** pode ser uma boa alternativa em casos mais refractários.

#### • HEMORRÓIDAS

Intercorrência frequente na gravidez que pode ser controlada com **medidas gerais** e os medicamentos **tópicos** habituais.

### ••• Febre, algias, condições inflamatórias agudas

A **aspirina (excepto se de baixa dosagem) e os anti-inflamatórios não esteróides em geral** podem induzir o encerramento do canal arterial fetal, oligoamnios, discrasia hemorrágica e prolongamento do trabalho de parto, pelo que **não** devem ser dados na **segunda metade da gravidez**, especialmente de forma continuada.

O **paracetamol** constitui o fármaco de **eleição**. A sua combinação com di-hidrocodeína é de evitar na gravidez, especialmente junto ao parto (risco de síndrome de privação).

Quanto aos inibidores selectivos da COX-2 (**COXIBES**), estudos em animais demonstraram efeitos teratogénicos apenas para doses várias vezes superiores às equivalentes de uso clínico em humanos. Dada a relativa exiguidade de dados específicos e de experiência clínica com estes fármacos, é prudente a sua **abstenção** na grávida.

Não se dispõem de dados sobre os **proteolíticos**, como a bromelaína ou a tripsina/quimotripsina, mas sabe-se que o seu uso é **seguro no aleitamento**.

Os miorelaxantes como a **orfenadrina e o tiocolquicosido** foram associados a teratogénese em estudos animais com altas doses (categoria C da FDA), não se dispondo de dados em humanos, pelo que deverão **evitar-se**.

### ••• Sintomatologia respiratória

#### • DESCONGESTIONANTES NASAIS

São de evitar, especialmente as formulações orais e na grávida hipertensa. Preferir-se-ão as **soluções salinas** nasais ou aerossolizadas.

#### • MUCOLÍTICOS

O **soro fisiológico** aerossolizado e a hidratação são as medidas de eleição. A **acetilcisteína** e a **bromexina** constituem uma opção aceitável.

#### • ANTITÚSSICOS

Embora não pareçam ser problemáticos, dadas as baixas doses habitualmente utilizadas, os preparados com **codeína** são de utilizar apenas quando indispensáveis, o que será em princípio raro. Atenção: os preparados contêm habitualmente múltiplos ingredientes de segurança não estabelecida. Será sobretudo prudente **evitá-los no final da gravidez** (risco de síndrome de privação no neonato).

#### • ANTI-HISTAMÍNICOS

**Clorfeniramina, difenidramina, loratadina** são categoria B da FDA.

#### • CORTICOSTERÓIDES INTRANASAIS

A utilizar quando benefício potencial significativo (categoria C, FDA).

#### • ANTIASMÁTICOS ver 2.ª Parte

### ••• Problemas oftalmológicos

À excepção dos antibióticos (ver abaixo) e soluções salinas, os colírios oftálmicos reservar-se-ão para situações em que a relação benefício-risco seja clara. Os beta-bloqueantes em particular, poderão associar-se a bradicardia fetal e neonatal.

### ••• Infecções e Agentes Antimicrobianos

#### • INFECÇÕES BACTERIANAS

Preferir-se-ão sempre que possível os antibióticos mais antigos e com o espectro mais fechado, como a **penicilina e derivados** ou, em caso de alergia, a **eritromicina base**.

OPÇÕES ACEITÁVEIS	OBSERVAÇÕES	A EVITAR	OBSERVAÇÕES
<b>cefalosporinas</b>		aminoglicosídeos	potencialmente ototóxicos para o feto; monitorização apertada dos níveis séricos
<b>clindamicina</b>		co-trimoxazol	trimetoprim é um antagonista do ácido fólico => a evitar no período pré-concepcional e 1.º trimestre; sulfamidas podem causar anemia hemolítica fetal e icterícia neonatal => contraindicadas no 3.º trimestre
<b>cloranfenicol</b>	excepto 3.º trimestre: síndrome do bebé cinzento	claritromicina	teratogenicidade em animais
<b>azitromicina, eritromicina base, espiramicina, roxitromicina</b>		eritromicina (estolato)	associado a hepatotoxicidade materna
<b>isoniazida, etambutol, rifampicina (±)</b>	rifampicina no 3.º trimestre: risco de hemorragia no recém-nascido e grávida por hipoprotrombinemia	estreptomicina, pirazinamida, rifampicina	estreptomicina: ototoxicidade pirazinamida: dados escassos
<b>metronidazol</b>	a usar com prudência no 1.º trimestre, embora actualmente se pense ser seguro durante toda a gravidez	quinolonas	possível artropatia fetal
<b>nalidíxico (ácido)</b>		tetraciclina	quelação aos dentes em desenvolvimento a partir da 18.ª semana de gravidez
<b>nitrofurantoína</b>	excepto no 3.º trimestre: anemia hemolítica no raro feto com deficiência da G6PD		
<b>penicilinas ± clavulanato</b>			

#### • INFECÇÕES VIRAIS

OPÇÕES ACEITÁVEIS	A EVITAR	OBSERVAÇÕES
<b>aciclovir, famciclovir, valaciclovir, sistémicos / idoxuridina tópica</b>	ribavirina	teratogénica em praticamente todas as espécies animais estudadas
<b>zanamivir</b>	oseltamivir	
<b>zidovudina (AZT), saquinavir</b>	restantes antivirais em geral	

#### • INFECÇÕES FÚNGICAS

Preferir os tópicos sempre que possível.

OPÇÕES ACEITÁVEIS	A EVITAR
<b>imidazóis tópicos</b>	imidazóis, sistémicos
<b>nistatina tópica e oral</b>	griseofulvina
<b>terbinafina tópica</b>	terbinafina sistémica

• **INFESTAÇÕES PARASITÁRIAS**

OPÇÕES ACEITÁVEIS	OBSERVAÇÕES	A EVITAR	OBSERVAÇÕES
cloroquina, proguanil	- só para profilaxia e se viagem inadiável - com o proguanil (antagonista dos folatos): suplemento de ácido fólico no primeiro trimestre	antipalúdicos em geral	
piperazina, praziquantel	preferencialmente sempre depois do 1º trimestre	"bendazóis", pirantel	
malatiano, permetrina		benzoato de benzilo, crotamitona, lindano	lindano: possível risco de irritabilidade SNC, nados-mortos, facomelia

**A exposição inadvertida, durante a gravidez, a um fármaco de perfil pouco conhecido ou a um conhecido teratogéneo e, sobretudo, o respectivo desfecho, devem ser notificados.** A notificação deste tipo de ocorrências constitui um importante instrumento para a monitorização da segurança de medicamentos na gravidez e decorrente apoio aos prescritores, dados os problemas éticos e metodológicos inerentes à realização de estudos nesta área.

**Rui Pombal  
Catarina Godinho**

BIBLIOGRAFIA:

Ver no final da 2.ª Parte (próximo número)

## Breves

### Combinação stavudina (ZERIT®) + didanosina (VIDEX®): casos fatais em mulheres grávidas

••• A stavudina e didanosina são **análogos dos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTI)**, indicados na terapêutica da infecção pelo VIH, em combinação com outros antiretrovirais. O Comité das Especialidades Farmacêuticas da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos foi alertado para a ocorrência de 8 casos (3 dos quais fatais) de acidose láctica em mulheres tratadas durante a gravidez com a combinação de stavudina + didanosina. A **acidose láctica, por vezes fatal**, é um efeito indesejável conhecido dos NRTI (stavudina, lamivudina, abacavir, zidovudina, didanosina e zalcitabina), os quais devem ser prescritos com especial precaução em doentes com história de **hepatomegalia, hepatite ou outros factores de risco conhecidos para doença hepática**, particularmente mulheres obesas. Não existe actualmente informação suficiente para afirmar que a gravidez é um factor de risco adicional para o desenvolvimento de acidose láctica, nem há certeza se o risco acrescido é específico da associação stavudina+didanosina.

→ De qualquer modo, à excepção da utilização de zidovudina na prevenção da transmissão materno-fetal de VIH, o tratamento com análogos dos nucleósidos não é recomendado durante a gravidez, a não ser que o potencial benefício clínico se sobreponha claramente aos potenciais riscos. 2001/Fev

### Trastuzumab (HERCEPTIN®): risco de cardiotoxicidade em associação com antraciclina

••• O trastuzumab é um anticorpo monoclonal indicado no tratamento de doentes com **neoplasia metastizada da mama** (com sobre-expressão da proteína HER2). De acordo com novos dados, a semivida do trastuzumab será de aproximadamente 25,5 dias e não 5 a 6 dias, pelo que pode manter-se em circulação durante um período de 15 a 22 semanas após a paragem do tratamento. Por outro lado, a utilização de antraciclina após a suspensão do tratamento com trastuzumab *pode* traduzir-se num risco aumentado de cardiotoxicidade.

→ Se possível, **dever-se-á evitar a terapêutica com antraciclina durante um período de 22 semanas após a suspensão do tratamento com trastuzumab.**

→ Se forem utilizadas **antraciclina**, a **função cardíaca** da doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.

→ Para assegurar que os doentes recebem a terapêutica adequada, o trastuzumab deverá continuar a ser prescrito de acordo com a informação contida no Resumo das Características do Medicamento actualmente em vigor, o qual recomenda uma **dose de carga de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg por semana.** 2001/Jun

### MEDICAMENTOS E EXAMES LABORATORIAIS EFEITOS DE MEDICAMENTOS EM PARÂMETROS LABORATORIAIS DE DIAGNÓSTICO\*

#### URINA TIPO II

##### ••• Alterações de Cor

• **escura/acastanhada:** clorpromazina, ferro, levo-dopa, metronidazol, nitrofurantoína, quinino, *senne*

• **alaranjada:** anticoagulantes orais, fluoresceína IV, rifampicina, sulfasalazina

• **avermelhada/rosada:** dauno- e doxorubicina, desferroxamina, fenitoína, fenoltaleína, rifampicina, *senne*

••• ↑ **Densidade / Gravidade Específica:** albumina, contraste radiográfico, dextrano, glucose, penicilina (falsa elevação)

••• ↑ **pH:** acetazolamida, anfotericina B, bicarbonato de sódio, potássio (citrate)

••• ↓ **pH:** ácido ascórbico, cloreto de amónio (*em antiússicos*)

••• **Proteinúria, falso positivo:** acetazolamida, bicarbonato de sódio

••• **Proteinúria verdadeira:** aminoglicosídeos, anfotericina B, estreptomicina, polimixina B, sais de ouro

••• **Proteinúria verdadeira OU falso positivo:** penicilina em altas doses, sulfonamidas

••• **Glicosúria, falso positivo:** ácido ascórbico, ácido nalidíxico, cefalosporinas, cloranfenicol, estreptomicina, hidrato de cloral, isoniazida, levo-dopa, nitrofurantoína, penicilina G (altas doses), salicilatos (altas doses)

••• **Glicosúria verdadeira:** carbamazepina, cloreto de amónio (*em antiússicos*), corticosteróides, lítio, tiazidas

••• **Glicosúria, falso negativo (tirar com glucose oxidase como reagente):** ácido ascórbico, levo-dopa, metildopa, penicilina não-procaínica, salicilatos, tetraciclina (orais)

••• **Cetonúria, falso positivo:** fenotiazinas, levo-dopa, salicilatos

••• **Cetonúria verdadeira:** éter (anestésico), isoniazida (intoxicação), insulina em dose excessiva

••• **Hematúria:** anfotericina B, cumarínicos, metilina, sulfonamidas

••• **Leucocitúria:** alopurinol, ampicilina, aspirina (intoxicação), kanamicina, metilina

••• **Cilindros:** aminoglicosídeos, anfotericina B, aspirina (intoxicação), contraste radiográfico, estreptomicina, furosemida, griseofulvina, isoniazida, penicilina, sulfonamidas

••• **Cristais** (em urina ácida): acetazolamida, ácido ascórbico, nitrofurantoína, teofilina, tiazidas

\* Esta lista não é exaustiva. Seleccionaram-se as interações mais frequentemente descritas e/ou com maior impacto clínico, de entre fármacos e exames de uso comum em Portugal. Fontes principais: Clinical Laboratory Tests: Values and Implications 3rd Ed. (Springhouse); Drug Information Handbook 7th Ed. (Lexi-Comp); Handbook of Diagnostic Tests (Springhouse); Physician's Drug Handbook 9th Ed. (Springhouse);