

Anexos ao relatório
“Questões de tradução de
Medication Safety in Pregnancy &
Breastfeeding – The Evidence Based A-to-Z
Clinician’s Pocket Guide”

ANEXO 1

Tradução da obra

*Medication Safety in Pregnancy &
Breastfeeding – The Evidence Based A-to-Z*

Clinician's Pocket Guide,

de Gideon Koren,

McGraw Hill, 2007, 1st edition

**SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS NA
GRAVIDEZ & AMAMENTAÇÃO
O GUIA DE BOLSO DO MÉDICO DE A A Z
BASEADO EM EVIDÊNCIAS**

PREFÁCIO

Para o médico, garantir a segurança da medicação durante a gravidez é dos maiores desafios que pode ter. Com cerca de 50% de gravidezes não planeadas, muitas mulheres consultam os médicos com grandes níveis de ansiedade após terem tomado medicamentos ou drogas recreativas de forma não intencional durante a gravidez. No entanto, um grande número de mulheres tem de continuar a tomar medicação para doenças crónicas tais como epilepsia ou diabetes, ou para patologias induzidas pela gravidez tais como hipertensão ou enjoos matinais.

Para muitas terapêuticas, a informação disponível é escassa. Contudo, muitas vezes, mesmo que haja uma grande base de conhecimento, as companhias farmacêuticas mostram-se relutantes em apoiar o uso dos seus produtos durante a gravidez devido ao receio de processos judiciais; por isso, o texto no *Physician Desk Reference* ou no *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* não é esclarecedor.

Durante décadas, grande parte do mundo utilizou o sistema da FDA de risco teratogénico, variando entre A (totalmente seguro) e X (totalmente contra-indicado). Contudo, este sistema tem sido altamente criticado por ser ambíguo e clinicamente inútil. Por exemplo, a pílula contraceptiva oral, que é sem dúvida o agente mais comum a que as mulheres estão mais expostas durante a gravidez (devido ao insucesso da contraceção), tem sido classificada até recentemente como X apesar dos vários estudos e de duas meta-análises terem mostrado não haver risco teratogénico nas doses utilizadas recentemente. De facto, ao avaliar o risco teratogénico, é crucial que se considerem os riscos para a mãe e para o feto nos casos em que a gravidez não é conhecida.

Neste Guia de Bolso de A a Z, oferece-se uma abordagem nova e diferente no aconselhamento de medicamentos e químicos, baseada no método desenvolvido pelo *Motherisk Program* no *Hospital for Sick Children* e na Universidade de Toronto (www.motherisk.org). Desde 1985, o *Motherisk* tem vindo a aconselhar e a informar milhares de grávidas, bem como as suas famílias e profissionais de cuidados de saúde. A informação baseia-se na avaliação contínua dos dados existentes para o período da gravidez e lactação.

Uma vez que este livro reconhece que os médicos nem sempre podem ler longos textos durante as consultas, o Guia de Bolso de A a Z foca as questões essenciais para o clínico. O Guia inclui não só uma lista dos maiores medicamentos com resumos dos seus riscos conhecidos, como também uma colecção única de questões clínicas específicas colocadas ao longo dos anos tanto pelos pacientes como pelos profissionais de cuidados de saúde. Estas questões clínicas específicas são respondidas neste Guia com respostas concisas baseadas em provas clínicas. (Para análises mais compreensivas de assuntos críticos em receitas e toxicologia materno-fetal, por favor consulte *Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding*, de Koren G. New York: McGraw-Hill. In Press.)

Quero ainda agradecer aos meus colegas da equipa *Motherisk* em Toronto pela dedicação diária à saúde de mulheres grávidas e dos bebés por nascer; ao *Hospital for Sick Children* pelo apoio incondicional neste programa excepcional; à *Research Leadership for Better Drugs during Pregnancy and Lactation*; e à *Ivey Chair in Molecular Toxicology* na Universidade de Western Ontario. A pesquisa inicial aqui apresentada teve o apoio dos seguintes organismos: *Canadian Institutes for Health Research Physician Services Inc*, *Health Canada*, *National Institute of Health*, *March of Dimes*, *Organization of Teratology Information Services*, *Mead Johnson Canada*, *Wal-Mart Canada*, *the Brewers Association of Canada*, *Duchesnay Inc.*, and *Novartis Global Epidemiology*.

Dr. Gideon Koren, Royal College of Physicians
and Surgeons of Canada (FRCPC)

Parte I

**REGRAS DE BASE
PARA A TOMA DE
MEDICAMENTOS DURANTE
A GRAVIDEZ E A AMAMENTAÇÃO**

Capítulo 1

Toma de medicamentos durante a gravidez: Quais os limites de segurança?

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Doutora Lavinia Schüller-Faccini (MD)

Pergunta

Prescrevi misoprostol a uma das minhas pacientes para o tratamento de uma úlcera péptica. Durante o tratamento descobriu que estava grávida e, tanto ela como eu, ficámos assustados ao constatar que o fármaco é teratogénico pelo que provoca síndrome de Moebius. Qual é o grau de risco?

Resposta

É muito reduzido, apesar das mulheres que tomam misoprostol durante o primeiro trimestre da gravidez correrem um risco 30 vezes superior de terem bebés com síndrome de Moebius. A malformação é tão rara que, mesmo que 1000 mulheres tomem misoprostol durante a embriogénese, pode não se verificar um único caso de síndrome. É importante explicar o grau do risco, caso contrário as mulheres tendem a pensar que o risco é grande, mesmo quando na verdade é difícil calculá-lo.

Desde que se descobriu, nos finais da década de 1950, que a talidomida causava malformações fetais, as mulheres e os clínicos têm vindo a acreditar cada vez mais que todos os fármacos são potencialmente perigosos para o feto. Até mesmo as mulheres expostas a fármacos não-teratogénicos acreditam correr 25% do risco de terem bebés com malformações extensas, o que representa aparentemente o mesmo risco com a própria talidomida. Esta noção irrealista leva as mulheres grávidas a evitarem fármacos mesmo precisando deles.

Estuda-se a teratogenicidade nos humanos de diferentes maneiras. É importante que os clínicos compreendam as vantagens e restrições de determinados tipos de estudos para que possam informar os seus pacientes, não só da existência ou não de risco, como também da amplitude desse risco.

Os estudos coórticos têm como principal objectivo descobrir a proporção de crianças com malformações após exposição a um determinado fármaco e compará-lo com a proporção de um grupo não exposto. Por exemplo, o *Motherisk* demonstrou recentemente que as taxas de malformações entre bebés cujas mães foram expostas a solventes orgânicos eram significativamente mais altas do que num grupo de controle constituído por mulheres não expostas a estes químicos. Não é fácil provar que uma determinada malformação é provocada por um determinado fármaco, uma vez que as malformações ocorrem em 1% a 3% da população e que qualquer tipo de malformação é rara. Um estudo de caso-controlé é um método muito mais sensível, dado que tem como objectivo estudar uma determinada criança com uma determinada malformação.

Num estudo realizado no Brasil demonstrámos que as crianças que nascem com síndrome de Moebius (paralisia facial e anomalias tais como deformidades nas extremidades) tinham 30 vezes mais a probabilidade de terem estado expostas ao misoprostol no útero do que crianças com outras malformações, tais como defeitos do tubo neural. No Brasil, onde o aborto terapêutico é ilegal, as jovens mulheres utilizam o misoprostol como substância abortiva. Uma ratio de 30 casos parece assustador, mas a síndrome de Moebius é tão rara na população em geral (uma em cada 50 000 a 100 000 nascimentos), que se torna difícil efectuar um cálculo deste tipo.

De facto, um estudo coórtico prospectivo realizado no Brasil mostrou que nenhuma das 86 mulheres que tomou misoprostol durante o primeiro trimestre da gravidez teve crianças com síndrome de Moebius. É provável que o misoprostol provoque deformações de Moebius através de ruptura vascular, mas o risco é mínimo.

Capítulo 2

Quais os medicamentos contra-indicados durante a amamentação?: recomendações práticas

Myla Moretti, Master of Science (MSc)

Dr.ª Shinya Ito

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

De momento estou a amamentar e por vezes preciso de tomar medicamentos. Preocupa-me tomar medicamentos que possam afectar o meu bebé. Existem algumas recomendações a ter em conta?

Resposta

Apenas alguns medicamentos representam um risco clínico significativo para os bebés que são amamentados. Em geral, não se deve tomar antineoplásicos, drogas de abuso, alguns anticonvulsivantes, alcalóides ergotamínicos e radiofármacos, e os níveis de amiodarona, ciclosporina e lítio devem ser monitorizados. Não há qualquer dúvida de que a amamentação é a melhor fonte de todos os nutrientes necessários às crianças nos primeiros seis meses de vida. Contudo, o uso de medicamentos durante a lactação condiciona a decisão de amamentar. Felizmente, a maioria dos medicamentos são compatíveis com a amamentação e não representam risco para as crianças. Apesar de muitos medicamentos serem tradicionalmente contra-indicados para mães lactantes, muitas destas restrições baseiam-se principalmente em preocupações teóricas do que em provas ou observações clínicas. Nesta actualização discute-se estes medicamentos contra-indicados à luz das recomendações do *Motherisk Program*.

FÁRMACOS QUE SÃO NORMALMENTE CONSIDERADOS INCOMPATÍVEIS COM A AMAMENTAÇÃO

Antineoplásicos Os medicamentos antineoplásicos utilizados na quimioterapia são normalmente considerados incompatíveis com a amamentação uma vez que

até mesmo os níveis mais baixos de exposições podem ser tóxicos. Para se continuar a amamentação deve monitorizar-se os níveis de medicamento no leite materno e no plasma da criança, bem como os seus parâmetros hematológicos. Ainda é necessária muita pesquisa nesta área e a informação disponível sobre alguns destes agentes é limitada.

Na literatura actual aparecem nove casos de crianças amamentadas por mães a tomar azatioprina (25 a 100 mg/dia). Todas as crianças se desenvolveram e não demonstraram efeitos adversos. As crianças poderão ser amamentadas se forem monitorizadas de perto. Dois casos de excreção de cisplatina no leite demonstraram que as pacientes excretam este fármaco no leite em quantidades variáveis. Não se sabe o resultado das crianças expostas à cisplatina através do leite. Demonstraram-se efeitos adversos, incluindo neutropenia e leucopenia, em duas crianças cujas mães tomaram ciclosfosfamida durante a amamentação.

Apenas um caso demonstrou a presença de níveis baixos de doxorrubicina no leite materno, apesar de não se conhecer o desenvolvimento da criança. O metotrexato é excretado no leite em pequenas quantidades, e doses únicas semanais, utilizadas por exemplo na terapêutica de manutenção para artrite reumatóide, são pouco prováveis de representar um risco substancial para os bebés. Não se recomenda o uso de metotrexato por mães lactantes que façam quimioterapia, uma vez que não se sabe como é que pode afectar os lactentes.

Anticonvulsivantes Apenas alguns anticonvulsivantes são excretados em grandes concentrações no leite materno. Fármacos como fenobarbital, etossuximida e primidona podem resultar numa exposição substancial da criança. Deve garantir-se monitorização das crianças expostas ao fenobarbital dado que os níveis de sangue podem aproximar-se dos níveis terapêuticos. Observaram-se os efeitos sedativos e há uma possível retirada no desmame.

Drogas de abuso Geralmente, todas as drogas de abuso deveriam ser evitadas pelas mães lactantes. Além da exposição das crianças ser desnecessária, a capacidade da mãe para cuidar do bebé sob a influência de tais substâncias fica comprometida.

O grande consumo de álcool foi associado a Pseudo-Cushing num bebé de 4 meses. Associou-se o etanol ao baixo aporte de leite pelas crianças, assim como

padrões de sono alterados e desenvolvimento neurológico mais lento. Se as mães ingerirem álcool, poderá reter-se temporariamente a amamentação (cerca de 2 a 3 horas por bebida) para que os níveis de álcool no leite diminuam.

Foram detectados vestígios de anfetaminas na urina de uma criança após uma terapêutica da mãe. Nada se sabe acerca da influência que o abuso maternal de anfetaminas tem nos lactentes. A cocaína é excretada no leite materno em grandes quantidades; as crianças tendem a acumular a droga uma vez que têm menos capacidade do que os adultos para metabolizar. Detectou-se cocaína no soro infantil e há relatórios de toxicidade em algumas crianças. As crianças expostas à marijuana através do leite materno demonstraram um atraso no desenvolvimento motor no primeiro ano de vida. Observou-se toxicidade decorrente de heroína em crianças amamentadas por mães que abusavam de heroína, mas as doses terapêuticas, a maioria dos opiáceos, tais como morfina, meperidina, metadona e codeína, são excretadas no leite materno apenas em quantidades mínimas e são compatíveis com a amamentação. Encontrou-se fenciclidina, um potente alucinogénico, no leite materno várias semanas após ter sido doseado na mãe. Este efeito é atribuído à sua longa meia-vida; as mães lactantes deveriam evitá-la.

Alcalóides ergotamínicos A terapêutica com ergotaminas durante a lactação foi associada ao ergotismo (vómitos, diarreia e convulsões ocasionais) numa publicação de 1934. No entanto, não há relatos em estudos mais recentes. Não se sabe que quantidade deste fármaco é excretado no leite. Até que haja mais informação disponível, deverá considerar-se outro tipo de tratamento para a terapêutica da cefaleia. A ergonovina é conhecida por reduzir os níveis de prolactina sérica e poderá inibir a lactação.

A metilergonovina, utilizada na terapêutica de involução uterina, não influencia o leite. Não se encontra em quantidades clinicamente significantes no leite materno e pode ser utilizada em segurança. A bromocriptina suprime, efectivamente, a lactação e, conseqüentemente, não é compatível com a amamentação. Além disso, pode representar um risco para as mães.

Outros Apesar dos fármacos indicados poderem ser utilizados com precaução, primeiro deverá considerar-se fármacos alternativos existentes que sejam mais seguros e que possam ser utilizados para o fim necessário.

A excreção da amiodarona no leite varia de pessoa para pessoa. Os lactentes podem ingerir até 50% da dose materna (dados que variam tendo em conta o peso). Além disso, o efeito da amiodarona na glândula tiroideia das crianças contém grandes quantidades de iodo que podem afectar o funcionamento da mesma. Se se continuar a terapêutica durante a amamentação, deverá observar-se o efeito do fármaco no leite materno e no plasma da criança, assim como a função da glândula tiroideia da criança.

A ciclosporina foi utilizada com sucesso em várias mães lactantes. Os níveis de leite materno variavam muito, mas os níveis de plasma infantil, quando detectáveis, eram muito baixos. Contudo, uma vez que a ciclosporina é um potente imunossupressor, só se deverá continuar a sua utilização durante a amamentação se se monitorizarem os seus níveis no leite e no soro infantil.

Semelhante à amiodarona, as concentrações de lítio variam muito no leite. Apesar da amiodarona ser contra-indicada por muitas autoridades, dado que os níveis de plasma infantil podem atingir de um terço a metade dos níveis maternos, o único evento adverso relatado não pôde descartar possíveis efeitos na exposição uterina. O lítio é um exemplo de fármaco que exige monitorização e análise caso por caso para que as mães lactantes possam ter um tratamento adequado.

O tabagismo deverá ser minimizado durante a amamentação. Enquanto que o fumo passivo é provavelmente a maior preocupação, o tabagismo poderá diminuir a provisão de leite e a nicotina pode ser encontrada no leite materno.

Os estrogénios presentes em contraceptivos orais mostram redução da produção de leite em algumas mães. Por outro lado, os contraceptivos só de progestina não têm probabilidades de afectar a provisão de leite. Se se utilizar contraceptivos que contenham estrogénios, só se deverá iniciar a terapêutica depois que a provisão de leite materno esteja bem estabelecida, cerca de 6 semanas após o parto. Poderá monitorizar-se o aumento de peso da criança para garantir que há uma produção suficiente de leite.

Os radiofármacos poderão requerer uma suspensão temporária da amamentação porque, por vezes, a radioactividade persiste no leite materno

durante horas ou até mesmo dias. Antes das cirurgias, poderá tirar-se leite com uma bomba e congelar-se para se dar às crianças enquanto a amamentação está suspensa temporariamente. Além disso, as mães devem tirar e descartar o leite enquanto o isótopo ainda está presente para preservar a produção de leite. As recomendações aos pacientes devem ser individualizadas aos agentes particulares. A consulta com um nuclearista e a leitura de diferentes fontes literárias disponíveis ajudarão a determinar o prazo da suspensão da amamentação.

Capítulo 3

Quimioterapia contínua durante a amamentação: as noções erradas mais comuns dos pacientes

Dr.ª Shinya Ito

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Algumas das minhas pacientes, que precisam de determinados medicamentos no pós-parto, mostram-se hesitantes quanto a amamentar mesmo quando lhes digo que, de acordo com as provas existentes, estes medicamentos não representam perigo. Estarei certo disto e como poderei aconselhar as minhas pacientes?

Resposta

Estudos recentes revelam que mulheres em terapêutica crónica tendem a iniciar a amamentação com muito menos frequência do que as mães em geral e, se iniciam, discontinuam muito mais cedo. Apesar das recomendações para a continuação da amamentação, as mulheres que recebem medicação crónica continuam a interromper a amamentação mais cedo. Deverá assegurar-se de forma repetida às mães os inestimáveis benefícios da amamentação, assim como a inegável ausência de risco dos fármacos, durante as consultas de seguimento médico dos bebés.

Com algumas exceções, os fármacos utilizados por mulheres no pós-parto não representam perigo para as crianças lactentes porque apenas passam pequenas doses para o bebé. Contudo, as mulheres lactantes preocupam-se, muitas vezes, que os fármacos tenham efeitos adversos nos filhos, o que leva à interrupção da amamentação. Descobriu-se que, quanto menos seguros os clínicos estavam acerca da compatibilidade de um fármaco com a amamentação, maior era a taxa de interrupção da amamentação. O *Motherisk Program* recebe cada vez mais inquéritos relacionados com a medicação materna durante a amamentação. Como parte do seguimento médico das mães que recebem quimioterapia crónica, os

bebês deveriam ser monitorizados para prevenir sinais ou sintomas de efeitos nocivos.

Num estudo realizado pelo *Motherisk*, demonstrou-se que mulheres epiléticas revelavam tendência para amamentar em cerca de 50% da taxa dos indivíduos de controle e durante um período substancialmente mais curto. Mostrámos padrões semelhantes em mulheres a receberem propiltiouracilo para a terapêutica do hiperparatiroidismo e em mulheres a receberem ácido 5-aminosalicílico para a terapêutica de doença inflamatória intestinal. Mostrámos também que o prolongamento da amamentação está correlacionado com o aconselhamento continuado por parte dos profissionais de saúde.

Duração da amamentação

Em outro estudo realizado, observámos atentamente e em perspectiva um grupo de mulheres a amamentar que foram asseguradas pelo *Motherisk* que os fármacos que pretendiam utilizar não representavam perigo. Dividiram-se as mulheres em dois grupos de acordo com as que seguiram ou não os conselhos para continuarem a medicação, e comparou-se a duração da amamentação nos dois grupos.

Participaram no estudo 88 mulheres a amamentar exclusivamente crianças com menos de 6 meses. A cada 4 semanas realizaram-se entrevistas de seguimento médico até que estas mulheres parassem de amamentar por completo ou até que as crianças completassem 7 meses de idade.

O grupo 1 consistiu de 69 mulheres, que continuaram a medicação após sessão de aconselhamento médico; o grupo 2 consistiu das restantes 19 mulheres, que decidiram não iniciar terapêutica durante o período de estudo. As mulheres do grupo 2 apresentaram os seguintes motivos para não continuarem a medicação: 18 mulheres (95%) afirmaram “não precisar” dos fármacos; e 1 mulher (1%) disse que “um médico não aconselhou a tomar medicamentos”. No grupo das 18 mulheres que não precisaram de fármacos, continua a haver a preocupação acerca da toxicidade que os fármacos possam representar para as crianças lactentes. Ambos os grupos revelaram características demográficas semelhantes (ver Quadro 3-1).

Das 69 mulheres do grupo 1, 36 (52%) introduziram suplementos antes que as crianças chegassem aos 6 meses de idade; das 19 do grupo 2, quatro (21%) fizeram o mesmo ($P = 0,03$). No grupo 1, 22 mulheres (32%) pararam de

QUADRO 1-3

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DAS 88 MULHERES LACTANTES QUE CONTINUARAM OU NÃO A QUIMIOTERAPIA NO PÓS-PARTO

Característica	Continuaram a quimioterapia N = 69	Interromperam a quimioterapia N = 19	Valor <i>P</i>
Idade da mãe (anos)	32,2 ± 4,5	31,4 ± 4,5	0,48*
Paridade			0,19†
1	36	6	
2	22	7	
≥ 3	11	6	
Idade das crianças (dia)			0,27†
≤ 60	42	10	
61-120	19	4	
121-180	8,6	5	
Idade média de todas as crianças	0,9 ± 45,6	67,3 ± 52,8	
Educação da mãe (anos)			0,48‡
9-13	11	5	
≥ 14	58	14	
Estado civil			0,86‡
Casada	64	17	
Solteira	2	1	
União de facto	3	1	
Rendimento familiar (\$)			0,14‡
<40,000	11	6	
40,000-79,999	33	5	
≥80,000	18	7	
Não responderam	6	1	
Mães trabalhadoras (anos/n)	19/50	10/9	0,07‡

* Teste impar

† Análise de tabela de contingência (df2)

‡ χ^2 Teste com correcção de continuidade (df1)

amamentar completamente quando as crianças chegaram aos 6 meses (quatro mulheres pararam de amamentar aos 3 meses); apenas uma (4%) das 19 mulheres do grupo 2 fez o mesmo ($P = 0,04$).

As mulheres que decidiram continuar a medicação (grupo 1) revelaram uma tendência para introduzir suplementos mais cedo do que as que decidiram parar (grupo 2) ($P < 0,001$). Logo, as mulheres do grupo 2 revelaram tendência para amamentar durante mais tempo do que as do grupo 1 ($P < 0,03$).

Em geral, parece que as mulheres que interrompem a quimioterapia amamentam exclusivamente durante longos períodos e continuam a amamentar, geralmente, por mais tempo. Observou-se uma tendência semelhante na análise de subgrupos com patologias semelhantes.

Os resultados indicam que quando a mãe faz quimioterapia durante a amamentação, há um factor de risco devido à introdução antecipada de suplementos e à cessação da amamentação. Associa-se o aconselhamento médico constante às hipóteses de continuação da amamentação; associa-se o conselho médico negativo à interrupção precoce da amamentação. As mulheres que decidiram continuar a quimioterapia no estudo (grupo 1) não respeitaram as regras da amamentação tão bem quanto aquelas que decidiram não continuar com a medicação. Não se conseguiu medir o efeito do aconselhamento uma vez que, eticamente, não podíamos ter um grupo de controle que não recebesse aconselhamento positivo quanto à segurança dos fármacos.

Conclusões

Qual é a questão prática para quem precisa de aconselhar as mães lactantes a tomar medicação crónica? Poderá ter êxito ao assegurar-lhes o suficiente a segurança do início da amamentação enquanto recebem quimioterapia, mas tenha em atenção que as pacientes podem eventualmente descontinuar a amamentação mais cedo do que se não tivessem tomado medicação. Deve fazer-se esforços especiais para encorajar estas mulheres a não pararem de amamentar ao longo das consultas de aconselhamento médico.

Capítulo 4

Quimioterapia contínua durante a amamentação: as noções erradas mais comuns dos médicos

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Myla Moretti, MSc

Dr.^a Shinya Ito

Pergunta

Há alguma maneira de prever se um medicamento tomado pela mãe representa perigo para o bebê lactente, ou é apenas ensaio e erro? Uma das minhas pacientes recebe lítio para a terapêutica de psicose maníaco-depressiva. Ela deseja amamentar, mas clinicamente não há maneira de parar de tomar este medicamento. As minhas fontes dizem que o medicamento não é compatível com a amamentação.

Resposta

A quantidade do medicamento que passa para o bebê através do leite materno é estimada através da percentagem da dose materna por quilograma ingerido pelo bebê. Uma vez que a taxa de depuração de muitos medicamentos do organismo da criança é mais lenta do que num adulto, o verdadeiro nível de circulação do medicamento no sangue da criança pode ser, no entanto, muito mais alto. Uma vez que se pode medir os níveis de lítio no plasma, o melhor será medi-lo no leite para estimar a “dose do bebê”. Se o bebê revelar efeitos adversos, deverá medir-se os níveis de lítio no sangue.

Muitas mulheres necessitam de quimioterapia no pós-parto para a terapêutica de patologias crónicas ou agudas. As mães preocupam-se naturalmente com o risco potencial que os fármacos introduzidos através do leite representam para as crianças. Deste modo, torna-se crucial identificar métodos que definam com precisão a segurança ou riscos de tais exposições, dado que todos os anos são introduzidos no mercado uma grande quantidade de fármacos novos.

Durante anos, a razão entre as concentrações de fármacos no leite materno (m) e o plasma (p) foi utilizada para estimar que quantidade estava a ser transmitida ao bebé. Presumia-se que quanto mais alta era a razão m/p, maiores eram as concentrações transmitidas aos bebés. Contudo, esta abordagem era muito simplista de um ponto de vista farmacocinético uma vez que a taxa de depuração de um fármaco do organismo de um bebé é tão importante quanto a quantidade do fármaco dada ao bebé.

Há alguns anos atrás, a equipa do *Motherisk* desenvolveu um novo conceito, o índice de exposição (IE), que integrava a razão m/p e a taxa de depuração do fármaco. A fórmula é a seguinte:

$$\text{IE} = 100 \times \frac{\text{razão m/p}}{\text{depuração (mL/kg/min)}}$$

O IE, em termos simples, é a percentagem da dose maternal por quilograma disponível ao bebé. Esta equação define a segurança da taxa de depuração de um fármaco, mesmo que este seja detectado em maior quantidade no leite do que no plasma materno. Dados experimentais demonstram que este novo conceito calcula com mais precisão o risco para o bebé do que a antiga razão m/p.

No caso do lítio, que tem uma razão m/p elevada, o IE é elevado em muitas crianças, mas, devido às taxas de depuração renal individuais (mais rápidas), tem uma taxa bastante mais baixa em outras crianças. Em diversos casos recentes, autorizou-se mulheres a tomarem lítio, que participaram no *Motherisk*, a amamentarem após os níveis de lítio terem sido medidos no leite materno ou no sangue neonatal. Em outros casos, os testes revelaram que o fármaco não era seguro. Concluiu-se que a monitorização terapêutica do fármaco podia ajudar a comprovar se a amamentação era segura para mulheres a tomarem fármacos para os quais já existem métodos de avaliação.

Outra noção errada relativamente comum entre os médicos está na abordagem da amamentação para mulheres que bebem álcool ou fumam. Enquanto que o senso comum diz que não se deve beber durante a amamentação, muitas mulheres são quimicamente dependentes e não são capazes de deixar de beber. Aconselhá-las a não amamentar é ignorar a elevada morbidade e mortalidade entre os bebés alimentados com suplementos. O Dr. Jack Newman expôs

eloquentemente o caso: “As mulheres a tomarem fármacos também correm o risco, em muitos casos, de elevada morbidade e mortalidade infantil. Quando a situação socioeconómica se encontra pior, a amamentação é um grande benefício.”

Parte III

**FÁRMACOS E QUÍMICOS SELECIONADOS
E CONDIÇÕES MÉDICAS:
QUESTÕES FREQUENTES COM
RESPOSTAS CONCISAS E
BASEADAS EM EVIDÊNCIAS**

Capítulo 6

Utilização segura do ácido valpróico durante a gravidez

Dr. Gideon Koren, FRCPC

*Dr.ª Debra Kennedy, Bachelor of Medicine and Bachelor of Surgery (MBBS),
Fellow of the Royal Australasian College of Physicians (FRACP)*

Pergunta

Tenho uma paciente epiléptica que deseja engravidar. Foram precisos anos para conseguirmos controlar os ataques e o ácido valpróico parece ser a única maneira de os controlar. Qual é o risco para o feto?

Resposta

Os defeitos do tubo neural (DTN) são as malformações mais comuns associadas à exposição do útero ao ácido valpróico. Cerca de 1% a 2% dos fetos expostos sofrem efeitos adversos. O medicamento também poderá provocar malformação do coração ou das extremidades.

Se, por um lado, os DTN são as malformações mais comuns e frequentes provocadas pelo ácido valpróico, por outro há registos de outros potenciais efeitos teratogénicos, a saber, dismorfismo facial, defeitos cardíacos congénitos, defeitos de redução de extremidade e outras anomalias esqueléticas. Deveria oferecer-se a todas as mulheres grávidas expostas ao ácido valpróico o diagnóstico pré-natal, nomeadamente a ultrassonografia para o rastreio da α -proteína (AFP) no soro materno, assim como alertar todos os casais para as opções de diagnóstico pré-natal disponíveis. Também se recomendou a terapêutica periconcepcional com dose elevada de ácido fólico para profilaxia a todas as mulheres que tomam ácido valpróico, apesar de não ter revelado efeitos em animais. O aconselhamento médico deveria, além disso, realçar o planeamento da gravidez para otimizar o suplemento de ácido fólico.

Além de ser um fármaco de primeira linha para a terapêutica da epilepsia, o ácido valpróico, um fármaco anticonvulsivante bem-estabelecido, é cada vez

mais utilizado para o controle de outras patologias além da epilepsia, nomeadamente da bipolaridade e outros distúrbios afectivos. Devido aos dados demográficos da população afectada por estas condições psiquiátricas, há um número crescente de mulheres em idade fértil expostas a este fármaco teratogénico.

Estima-se que os defeitos do tubo neural, as malformações mais comuns associadas à exposição do útero ao ácido valpróico, ocorram em 1% a 2% dos fetos expostos. O uso do ácido valpróico parece estar especificamente mais associado à meningomielocle lombo-sacra do que a outras formas de DTN, tais como a anencefalia: estima-se que a ratio de meningomielocle nos casos de anencefalia por série é de 33 para 1. O uso do ácido valpróico parece afectar predominantemente a zona da quinta vértebra lombar (região lombo-sacra) e influenciar o processo de canalização na formação do caudal do tubo neural. A carbamazepina, o outro fármaco anticonvulsivante conhecido por estar associado ao risco elevado de DTN, não parece afectar preferencialmente as zonas da primeira e quinta vértebras, e relatou-se merocrania, cefaleia holocraniana e espinha bífida quística em fetos expostos à carbamazepina.

Em alguns casos, incluindo os dois casos relatados nas séries de Ardingier et al., os defeitos são lesões lombo-sacras inferiores e podem estar cobertas com pele.

EFEITOS NEONATAIS

As manifestações de sintomas de abstinência, nomeadamente irritabilidade, nervosismo, tónus anormal, dificuldades de alimentação e ataques, também foram descritas em crianças cujas mães tomaram ácido valpróico durante a gravidez (principalmente aquelas que tomaram doses altas no último trimestre da gravidez). Outras consequências neonatais do uso materno de ácido valpróico incluem hiperbilirrubinémia, hepatotoxicidade (por vezes fatal), hiperglicémia transitória e retardamento do crescimento intrauterino.

QUESTÕES PRÉ-NATAIS

Uma vez que os DTN são as malformações mais comuns e frequentes associadas à exposição do ácido valpróico, o diagnóstico pré-natal centraliza-se na sua

detecção. As duas principais ferramentas para a detecção pré-natal de DTN são o cálculo da α -fetoproteína (AFP) e a ultrassonografia.

α -Fetoproteína A α -fetoproteína é uma glicoproteína produzida primeiramente pela bolsa amniótica e depois pelo fígado fetal e tracto gastrointestinal. A α -fetoproteína pode ser calculada no líquido amniótico e no soro materno e, hoje em dia, é utilizada como marcador nos programas de rastreio pré-natal de soro materno. Em 1972, Brock e Sutcliff mostraram que as gravidezes afectadas com DTN aberto (não coberto com a pele) continham níveis altos de AFP no líquido amniótico. Uma vez que a AFP é detectável no soro materno, estas estimativas também podem ser utilizadas como testes de rastreio para a presença de DTN aberto.

Ecografia de diagnóstico Dado que as lesões abertas com a pele podem não estar associadas aos níveis altos de AFP, torna-se difícil realizar um diagnóstico preciso de avaliação pré-natal de ácido valpróico associado aos DTN. No entanto, a avaliação pré-natal de ácido valpróico aos fetos expostos deve incluir uma ecografia de diagnóstico, nomeadamente do caudal da coluna, mesmo que os níveis de AFP sejam normais. A ecografia detalhada é efectiva na detecção de anomalias nas extremidades e de algumas malformações cardíacas. O ecocardiograma pode ainda descartar as malformações cardíacas.

Levantam-se ainda pequenos problemas de aconselhamento, dado que os défices neurológicos associados a estas lesões caudais podem ser pequenos. O maior transtorno poderia ser disfunção da bexiga ou hepática, o que significa que os afectados tinham a probabilidade de ser ambulatórios e de não desenvolverem hidrocefalo.

Amniocentese A amniocentese pode proporcionar às mulheres um teste mais preciso aos níveis de AFP do que o teste do soro materno, apesar de haver grandes riscos comprovados associados a este procedimento invasivo. Normalmente, utiliza-se a amniocentese quando não é possível obter resultados satisfatórios com a ecografia, como por exemplo, em mulheres com obesidade extrema. Medir a acetilcolinesterase (AChE) no líquido amniótico é outro método para a detecção de DTN, um marcador bem mais específico para DTN do que os

níveis de AFP. Quando os níveis de AFP de uma mãe são elevados e os resultados da ecografia são normais, pode fazer-se a amniocentese para um diagnóstico mais definitivo de DTN ao medir-se os níveis de AFP e AchE no líquido amniótico.

Profilaxia com ácido fólico Recomenda-se a profilaxia com ácido fólico com uma dose de 5mg/dia a todas as mulheres que planeiam uma gravidez e que tomam ácido valpróico (ou carbamazepina). Apesar de haver resultados inconclusivos de estudos em animais e da falta de estudos em humanos que demonstram que o ácido fólico proporciona protecção contra embriotoxicidade e, especialmente, DTN induzidos pelo ácido valpróico, as práticas médicas actuais continuam a recomendar suplementação no período periconcepcional com dose elevada (4 a 5mg/dia) de ácido fólico.

No passado levantaram-se questões relacionadas com o ácido fólico, especialmente em grandes doses, o que poderia resultar numa baixa absorção de zinco pelo tracto gastrointestinal. Este problema poderia resultar em consequências clínicas graves, dado que a deficiência de zinco em animais provoca malformações, principalmente do sistema nervoso central. Um suplemento dietético, com 10 a 20 vezes da dose diária recomendada de ácido fólico em roedores, não diminuiu a embriotoxicidade do ácido valpróico e não mostrou efeitos nos níveis de zinco no fígado, cérebro ou rim maternos nem nos tecidos embrionários.

O ideal seria tomar ácido fólico no período periconcepcional, que é o período crítico do encerramento do tubo neural (até 5 semanas após concepção). As mulheres que tomam ácido valpróico devem ser aconselhadas com persistência a planejar a gravidez para que possam começar a tomar ácido fólico logo que parem de usar os meios contraceptivos.

Capítulo 7

Quimioterapia durante a gravidez: consórcio de cancro baseado em evidências de gravidez

Dr. Michael Lishner

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Tenho uma paciente grávida de 8 semanas a quem foi diagnosticado linfoma de Hodgkin de estágio III na semana passada. O oncologista sugere que a quimioterapia seja adiada até ao segundo trimestre. Quais são os efeitos da quimioterapia no feto após o primeiro trimestre? Onde posso encontrar informação fiável sobre este assunto?

Resposta

A informação disponível sugere que a exposição à quimioterapia durante o primeiro trimestre da gravidez está associada ao risco elevado de grandes malformações. A exposição durante o segundo e o terceiro trimestre não resulta em grandes malformações, mas pode ter efeitos não-teratogénicos tais como baixo peso de nascimento. O cérebro desenvolve-se durante a gravidez mas pode ser mais afectado no final da mesma.

O diagnóstico de cancro durante a gravidez é um dos piores cenários da medicina uma vez que a criação de uma nova vida poderá coincidir com a morte da mãe. Esta situação poderá desencadear grandes níveis de stress não só nas pacientes grávidas, como também nas famílias e nos médicos. Raramente ocorrem casos de cancro durante a gravidez: a taxa de incidência é de 0,07% a 0,1%. A tendência actual para adiar a gravidez até mais tarde poderá conduzir a um aumento da incidência de cancro durante a gravidez. No entanto, há muito pouca informação sobre o efeito da gravidez no cancro e sobre os efeitos do cancro e da sua terapêutica no resultado de gravidez. Dado que os agentes quimioterapêuticos têm vindo a aumentar substancialmente a longevidade e a sobrevida nos dados

actuais, é importante que os médicos assegurem uma terapêutica otimista para as mães sem prejudicar o feto.

A maioria dos agentes quimioterapêuticos têm vindo a revelar danos de forma rápida nas células divisoras, nomeadamente na medula óssea, no epitélio do intestino e nos órgãos reprodutores. Estudos realizados em animais revelam que estes agentes afectariam um feto de forma semelhante porque os tecidos fetais têm uma taxa de crescimento elevada. Estes danos podem resultar em abortos espontâneos ou malformações.

Os fármacos quimioterapêuticos são teratogénicos potentes. Actualmente, há muito pouca informação sobre o efeito da quimioterapia nos fetos humanos. Estimou-se que o risco de malformações subsequentes da quimioterapia durante o primeiro trimestre é de 10% para quimioterapia como agente único e de 25% para quimioterapia combinada. Deste modo, os agentes quimioterapêuticos deveriam ser evitados durante o primeiro trimestre.

Não há evidências de risco elevado de teratogénese durante o segundo e o terceiro trimestre. Um caso recente de pacientes com pequenas séries de cancro da mama confirmou de forma prospectiva que a quimioterapia é eficaz e segura quando administrada após o primeiro trimestre. Os efeitos não-teratogénicos a longo-prazo resultantes da quimioterapia continuam a ser desconhecidos. Houve relatos de risco elevado de mortinascimento, baixo peso de nascimento e retardamento do crescimento intra-uterino após terapêutica no segundo e no terceiro trimestre.

Quando a quimioterapia é administrada durante a gravidez, deve-se calcular o momento do parto de modo a evitar os piores efeitos adversos da quimioterapia (isto é, nas células sanguíneas) e os problemas a ela associados. Apenas alguns casos associam a quimioterapia administrada à mãe a depressão hematopoiética da criança. A depressão hematopoiética é uma doença auto-limitada, mas aumenta o risco de infecções neonatais e de hemorragias.

A informação disponível, apesar de muito limitada, não sugere que as crianças cujas mães receberam quimioterapia durante a gravidez tenham uma deficiência no desenvolvimento mental ou físico nem que serão inférteis. Dever-se-ia avaliar a incidência de segundas malignidades nestas crianças. Até agora, apenas foi relatado um único caso de ocorrência de múltiplas malignidades no filho de uma paciente diagnosticada com leucemia linfocítica aguda, em que o

bebé foi exposto à ciclofosfamida e a esteróides no útero. A irmã gémea não foi afectada. A amamentação é contra-indicada, uma vez que os agentes antineoplásicos administrados sistematicamente podem atingir níveis clinicamente significativos no leite materno.

O uso de fármacos imunossupressores ou citotóxicos para outras afecções que não o cancro está a crescer de forma rápida. Actualmente, estes fármacos são utilizados para a terapêutica de patologias reumáticas (principalmente em jovens mulheres), após transplante de órgãos e para outras patologias. Para a terapêutica de condições não-malignas, estes fármacos são utilizados em doses mais baixas do que quando utilizados para a terapêutica de tumores. Utiliza-se frequentemente agentes alquilantes (principalmente a ciclofosfamida) e antimetabolitos (6-mercaptopurina e azatioprina) para a terapêutica destas patologias.

Apesar de haver alguns estudos controlados sobre o efeito da quimioterapia em fetos, a maior parte da literatura baseia-se em casos clínicos iguais ou em pequenas séries não-controladas. Numa tentativa de preencher a lacuna e de ultrapassar algumas das dificuldades que os médicos enfrentaram ao cuidar de mulheres com cancro, o *Motherisk* organizou o *Consortium of Cancer Pregnancy Evidence* (CCoPE), um grupo internacional de oncologistas, obstretas, pediatras e especialistas em farmacologia, genética e outros campos relacionados. O CCoPE desenvolveu informação actualizada, baseada em evidências de diagnóstico, tratamento, prognóstico e efeito no resultado fetal de cancro durante gravidez. Toda a informação encontra-se disponível numa secção nova da página electrónica do *Motherisk* em www.motherisk.org.

Capítulo 8

Corticosteróides e anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) durante a gravidez

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Estou a seguir um antigo bebé prematuro que nasceu com 29 semanas de gestação de parto prematuro. O bebé teve um *historial médico relativamente favorável* e quando teve alta não se pensava que viesse a ter complicações de prematuridade. Além disso, o exame neurológico no primeiro ano de idade é anormal: a circunferência da cabeça é de 3% para a idade (peso de percentil 25), e revela um aumento do tónus na parte inferior das pernas e um atraso de desenvolvimento moderado. A carta de alta hospitalar tinha indicação de que foi exposto a muitas doses de dexametasona no período pré-natal. Poderá este factor ter contribuído de forma adversa para o desenvolvimento neurológico?

Resposta

Os esteróides pré-natais são terapêuticas comprovadas para a prevenção da síndrome de dificuldade respiratória e ajudam na diminuição da mortalidade e morbidade associadas à prematuridade. A ingestão de doses múltiplas de esteróides pré-natais podem afectar de forma adversa o desenvolvimento neurológico. Não há provas suficientes para apoiar a ingestão diária de doses múltiplas de esteróides pré-natais quando se antecipa o parto de um bebé prematuro, principalmente devido às evidências de danos cerebrais cumulativos no feto devido a doses repetidas.

Pergunta

Tenho uma paciente diagnosticada com artrite reumatóide que necessita de AAS ou de outro AINE para controle da dor. Agora está grávida e tem receio de continuar com a medicação. Como devo aconselhá-la?

Resposta

A paciente deverá continuar a tomar AAS ou outro AINE caso não se verifique contra-indicação clínica. Durante a segunda metade da gravidez, o feto deverá ser monitorizado de perto. Se forem necessárias doses elevadas, deverá proceder-se a uma ecografia e ecocardiografia fetal para monitorização do líquido amniótico e da patência do canal arterial do feto. Deverá reduzir-se a dose ao máximo que a condição da paciente permita nas duas últimas semanas da gravidez de termo, de modo a reduzir os riscos de hemorragia no período periparto, hemorragia neonatal e circulação fetal persistente.

Os riscos fetais e neonatais associados ao uso de inibidores de ciclooxigenase, tais como AAS ou outros AINE, no fim da gravidez são o tópico de debate contínuo. Nos fetos e recém-nascidos, os produtos de ciclooxigenase prostaglandina E2 e I2 funcionam como vasodilatadores potentes do canal arterial e das artérias pulmonares de resistência. A terapêutica em fetos animais com inibidores de ciclooxigenase levam a uma constrição do canal arterial e à redistribuição do fluxo sanguíneo em outros territórios vasculares do feto. Isto levou à preocupação de que poderá existir uma relação causal entre inibidores de ciclooxigenase, o encerramento do canal no período pré-natal e o desenvolvimento pós-natal de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN).

Contudo, não se estabeleceu a magnitude do papel fisiológico das prostaglandinas vasodiladoras na manutenção da patência do canal arterial humano e na transição perinatal da circulação sanguínea. A existência de uma associação causal entre a exposição do feto a inibidores de ciclooxigenase e a ocorrência de HPPRN continua por provar.

Recentemente, Van Marter et al. tentaram investigar a associação entre vários potenciais factores de risco pré-natais e HPPRN. Através de uma abordagem de um caso-controle e de entrevistas a mães, descobriram uma associação aparente entre a ingestão pré-natal de AAS ou AINE e a ocorrência de HPPRN. Com base nesta associação aparente e num debate com plausibilidade biológica, os autores chegaram à conclusão que o AAS e os AINE contribuem para a ocorrência de HPPRN e por isso dever-se-ia evitar a ingestão destes fármacos durante a gravidez. Os estudos de caso-controle podem ser ferramentas epidemiológicas poderosas para a investigação de associações suspeitas entre exposições pré-

natais razoavelmente comuns e resultados de gravidez raros. Este projecto de estudo pode revelar-se ineficaz se o resultado de gravidez tiver efeito na recuperação de factores de risco que estiveram presentes durante a gravidez. Se os factores de risco são obtidos através de entrevistas, estes ficam sujeitos a reconstituição de factos (recall bias) e devem ser abordados de forma adequada no projecto do estudo. É de extrema importância que seja seleccionado um grupo de controle adequado dado que as mães de bebés saudáveis tendem mais a esquecer-se e a não relatar eventos que consideram insignificantes do que as mães de bebés doentes. É provável que a falha em endereçar as reconstituições de factos de forma diligente resultem em associações falsamente positivas, semelhantes aos resultados de estudos anteriores sobre a associação entre AAS e malformações congénitas. Deste modo, um estudo de caso-controle de ponta seleccionou mães de crianças com malformações diferentes a partir do índice de malformações para o grupo de controle.

Van Marter et al. endereçam o problema das reconstituições de factos ao constatar que “não coagiram provas que as mães do grupo de controle não relataram qualquer exposição de forma selectiva”. A maioria das exposições relatadas deram-se durante o primeiro trimestre, muitas delas ainda no primeiro mês de gravidez (isto é, mais de 6 meses antes da entrevista). Na altura da exposição, provavelmente muitas das mães ainda não sabiam da gravidez. O número médio de comprimidos tomados durante toda a gravidez foi baixo (quatro para AAS e oito para AINE). As mães de bebés saudáveis esquecem-se facilmente destas exposições curtas e iniciais e tendem a ser relatadas com mais frequência pelas mães dos recém-nascidos doentes, que tentam lembrar-se de “o que é que correu mal?”.

De modo a criar uma ligação causal entre exposição pré-natal ao AAS e a AINE e HPPRN, os autores citam estudos de animais e relatórios de caso. Contudo, ao contrário das suas séries, todos estes artigos têm a ver com exposições no período final da gravidez. Ao avaliar-se a plausibilidade biológica, é importante compreender que os efeitos dos fármacos nos fetos são altamente dependentes do estágio de desenvolvimento do feto e que diferem muito entre o primeiro e o terceiro trimestre.

Van Marter et al. reconhecem indirectamente a irrelevância das suas citações ao especular a forma como a exposição no início da gravidez pode dar origem à

HPPRN. Especulam, por um lado, que a ingestão de AAS e de AINE possam alterar a vasculatura pulmonar no início da gravidez com efeitos não visíveis até ao nascimento e, por outro, que a ingestão durante o primeiro trimestre possa estar associada à ingestão no terceiro trimestre. No entanto, a persistência de efeitos do AAS e dos AINE após descontinuação do fármaco no início da gravidez não foram descritos. Os autores ainda negam, de acordo com os seus dados, a associação entre a ingestão dos fármacos no primeiro e no último trimestre.

Infelizmente, com base num estudo qualidade inferior e falta de plausibilidade biológica, fizeram-se recomendações com complicações extensas. De acordo com os dados apresentados e as provas disponíveis, as recomendações para evitar estes fármacos são mais ilusórias do que informativas. Poderão conduzir a uma terapêutica inadequada para patologias graves durante a gravidez, a medos após exposição e possivelmente à interrupção de gravidezes desejadas.

Até à data, não há indicação de que a exposição durante o primeiro trimestre a AINE ou AAS esteja associada a qualquer resultado adverso de gravidez. De acordo com estudos da avaliação de uma dose baixa de AAS para a terapêutica de pré-eclampsia, uma dose baixa de AAS não apresenta efeitos adversos em fetos ou recém-nascidos quando administrados no período final da gravidez.

A ingestão de doses mais elevadas de AINE e de AAS na segunda metade da gravidez revela-se mais controversa. A exposição do feto à indometacina no período final da gravidez foi associado à constrição do canal arterial, a oligohidrâmnios no útero e ainda a uma variedade de patologias neonatais, a saber canal arterial patente, enterocolite necrosante e síndrome de dificuldade respiratória. Contudo, normalmente os efeitos intrauterinos eram reversíveis com a interrupção do fármaco e era improvável que a incidência de patologias neonatais aumentasse se a ingestão de indometacina fosse de apenas 2 a 3 dias. Na verdade, a Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Canadá considera necessário que se realizem estudos acerca da terapêutica a curto prazo de parto prematuro com indometacina.

Uma meta-análise recente de estudos de caso-controle aponta para uma associação entre AAS e gastroschisis. É possível que esta associação seja resultado de determinadas infecções virais do tracto respiratório superior, para as quais se toma AAS de forma sintomática.

São necessárias mais informações acerca da segurança dos AINE e de doses mais elevadas de AAS na segunda metade do período de gravidez. Os diferentes riscos fetais associados à ingestão destes fármacos em diferentes etapas da gravidez ilustram bem a complexidade de problemas na toxicologia reprodutiva.

Capítulo 9

Obesidade materna e riscos pré-natais

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes toma olanzepina para a terapêutica de esquizofrenia. Aumentou bastante de peso, o que, ao que compreendo, acontece com frequência com alguns dos novos antipsicóticos atípicos. Devido ao aumento de peso, a paciente não reparou que estava grávida. Qual é o risco?

Resposta

A utilização de olanzepina é relativamente recente, mas os dados prospectivos disponíveis não relatam riscos teratogénicos elevados. Por outro lado, a obesidade está associada ao risco elevado de defeitos do tubo neural. Apenas alguns destes riscos podem ser reduzidos com suplementos de folato.

A obesidade durante a gravidez está associada a uma longa lista de riscos reconhecidos para a saúde, a saber, uma maior prevalência de cesariana, hipertensão, trombose venosa profunda e diabetes mellitus. Além disso, a obesidade ainda se encontra associada a uma maior necessidade de parto por cesariana. Contudo, nesta actualização focar-se-á os riscos desconhecidos dos defeitos do tubo neural (DTN).

Vários estudos epidemiológicos defenderam que o excesso de peso antes da gravidez constitui um factor de risco para os DTN. Um grande estudo de caso-controle de 604 fetos ou crianças com DTN e 1658 fetos ou crianças com outras grandes malformações, demonstrou que o risco de DTN aumentou de 1,9 (95% do intervalo de confiança [IC] 1,2 a 2,9), para mulheres com peso entre 80 e 89 kg, para 4,0 (95% IC 1,6 a 9,9), para mulheres com 110 kg ou mais. O grupo de referência para comparação consistiu em mulheres com peso entre 50 e 59 kg.

Após o controle da ingestão de folato, continuou a existir um risco três vezes mais elevado de ocorrência de DTN nos grupos de maior peso. A ingestão de 400 µg ou mais de folato reduziu o risco de DTN em 40% nas mulheres com peso

inferior a 70 kg, contudo não reduziu completamente o risco nas mulheres mais pesadas. Os resultados indicam que uma ingestão inadequada de folato não conduz ao risco elevado de DTN nas crianças cujas mães são obesas.

Hoje em dia, é comumente aceite que um índice de massa corporal $> 29 \text{ kg/m}^2$ aumenta em dobro o risco de DTN. Um estudo recente demonstrou que o risco elevado abrange fenótipos abertos, fechados, isolados, não-isolados, elevados, baixos ou abertos/isolados/elevados da espinha bífida. O risco tende a ser maior na descendência feminina.

Com a introdução de antipsicóticos atípicos, tais como clozapina, olanzepina e outros, é importante garantir uma ingestão adequada de ácido fólico de modo a justificar o aumento de massa corporal normalmente associada a esta medicação. Dado que muitas mulheres sob o efeito desta medicação se tornam obesas, é de senso clínico que sejam monitorizadas com ultra-som e α -fetoproteína para excluir o risco de DTN. Pode aconselhar-se estas pacientes a seguirem programas perinatais de risco elevado para diagnóstico e controle de outras complicações relacionadas com o aumento de peso (como por exemplo, hipertensão, diabetes e trombose venosa profunda).

Capítulo 10

Anti-histamínicos:

Aparentemente seguros durante o primeiro trimestre

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes acabou de descobrir que está grávida. Estamos na época das alergias e a paciente queixa-se de que não consegue ser produtiva no seu cargo executivo sem a ajuda de anti-histamínicos. Qual o perigo que estes representam para a paciente?

Resposta

Pode garantir à sua paciente que, de acordo com muitos estudos realizados, os anti-histamínicos não parecem aumentar o risco teratogénico.

No início da gravidez, um período crítico de organogénese que pode ser afectado adversamente por fármacos e agentes ambientais, as mulheres têm mais prescrições médicas para anti-histamínicos do que para qualquer outro agente, excepto vitaminas. Os anti-histamínicos são utilizados no início da gravidez principalmente para tratar enjoos matinais.

Apesar dos anti-histamínicos terem vindo a ser extensamente prescritos a um grande número de grávidas, ainda não se estabeleceu completamente a sua segurança e alguns estudos relataram um risco teratogénico elevado. A remoção do Bendectin (doxilamina/piridoxina) do mercado americano pelo produtor em 1983, devido ao envolvimento de processos judiciais, alertou a sensibilidade pública para os potenciais riscos teratogénicos. Após a remoção do Bendectin, o agente mais comumente utilizado para o tratamento de enjoos matinais nos Estados Unidos, as taxas de hospitalização devido a hiperemese gravídica duplicaram, destacando as consequências graves de classificar de forma errada um fármaco como teratogéneo humano quando tantas mulheres necessitam dele.

Recentemente realizou-se uma meta-análise de todos os estudos controlados sobre a utilização de anti-histamínicos no início da gravidez, de modo a calcular

o risco relativo de grandes malformações associadas ao uso de anti-histamínicos. Vinte e quatro estudos, que envolveram mais de 200 000 mulheres, foram de encontro aos nossos critérios de inclusão. A sùmula da razão de probabilidade (RP) para grandes malformações nos bebés de mulheres expostas a anti-histamínicos durante o primeiro trimestre foi de 0,76 (95% do Intervalo de Confiança (IC) 0,6 a 0,94).

Cerca de 60% das mulheres têm náuseas e vômitos durante o primeiro trimestre e cerca de 30% recebem tratamento com anti-histamínicos. A nossa análise indica que não há associação positiva entre o uso de anti-histamínicos no primeiro trimestre e taxas de grandes malformações. Uma probabilidade total de 0,76 com um IC de 0,6 a 0,94 indica um efeito protector aparente de 24%. É de extrema importância provar que os anti-histamínicos não têm um efeito teratogénico, dado que muitas mulheres, assim como médicos, mostram-se relutantes no tratamento de enjoos matinais devido à percepção que se tem do risco teratogénico. A nossa análise, que incluiu mais de 200 000 mulheres em 24 estudos diferentes, tem um poder sem precedentes de rejeitar a ideia de que os anti-histamínicos têm um potencial teratogénico.

A ideia de que os anti-histamínicos têm um efeito protector contra algumas grandes malformações ainda não foi examinada. As náuseas graves e vômitos muitas vezes tornam-se debilitantes e por vezes representam perigo de vida. É aceitável que a deficiente nutrição materna juntamente com desidratação e desequilíbrios no balanço dos electrólitos, resultantes da hiperemese gravídica, dêem origem a condições deficientes para o crescimento embrionário. Estudos realizados em animais demonstraram que as deficiências nutritivas maternas durante a gestação resultam no risco elevado de malformações na descendência. A hiperemese gravídica nos humanos foi associada ao risco elevado de malformações no sistema nervoso central e nos olhos e orelhas. Deste modo, ao prevenir efeitos desagradáveis das náuseas e vômitos, os anti-histamínicos poderão ter um efeito protector. Esta possibilidade terá de ser objecto de estudo de uma futura pesquisa.

Uma explicação alternativa é que as gravidezes caracterizadas por ocorrência de vômitos são biologicamente diferentes daquelas em que não ocorrem vômitos, tendo as primeiras um melhor prognóstico. A ideia de que os sinais de vômito

melhoram o resultado de gravidez foi estudada no passado, mas os estudos não especificam quais os fármacos antieméticos que as mulheres utilizaram.

Resumindo, as grávidas que sofrem de vômitos e suas consequências, ou alergias, e que não respondem a terapêutica não-farmacológica podem utilizar anti-histamínicos com segurança.

Capítulo 11

Cafeína durante a gravidez?:

Com moderação

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Muitas das minhas pacientes, que planeiam uma gravidez ou que já estão grávidas, têm receio de ingerir cafeína. Este facto torna-as muito infelizes durante a gravidez. Há alguma justificação científica?

Resposta

A meta-análise recente do *Motherisk* sugere que os riscos de aborto e retardamento do crescimento fetal apenas aumentam com doses diárias de cafeína acima de 150 mg/dia, o equivalente a 1,5 chávenas (250 mL/chávena) de café por dia. É possível que alguns destes presumíveis riscos se devam a factores confundidores, tal como o fumo de tabaco.

Em 1980, a companhia americana *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) lançou um alerta acerca da ingestão de cafeína durante a gravidez. Uma vez que naquela altura as conclusões acerca da teratogenicidade humana não podiam ser definitivas, a FDA sugeriu que, como medida de precaução, as mulheres grávidas deveriam evitar ou limitar o consumo de alimentos ou fármacos que contivessem cafeína. Devido ao grande consumo mundial de bebidas cafeínadas (como por exemplo, café, chá, coca-cola), é importante saber se um alerta como este é realmente justificado. Se o consumo de cafeína durante a gravidez estiver relacionado com efeitos adversos, tais como aborto espontâneo ou retardamento do crescimento fetal, estes achados trariam grandes implicações para a saúde pública. Além disso, o potencial efeito desta associação destaca-se pelo facto de que o baixo peso de nascimento encontra-se associado à elevada mortalidade e morbidade dos recém-nascidos.

A taxa de remoção da cafeína do corpo não apresenta diferenças no primeiro trimestre da gravidez, mas torna-se substancialmente mais lenta no segundo e

terceiro trimestres dado que a meia-vida da cafeína, de 2,5 a 4,5 horas, estende-se até 10,5 horas. A cafeína é conhecida por atravessar imediatamente a placenta; quantidades substanciais passam para o líquido amniótico e para o sangue do cordão umbilical, além de aparecerem na urina e plasma dos recém-nascidos. Além disso, os fetos e recém-nascidos humanos têm baixos níveis de enzimas necessários para a metabolização da cafeína.

Postularam-se diversos mecanismos através dos quais a cafeína pode produzir resultados adversos. Por exemplo, a cafeína aumenta os níveis de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) ao inibir fosfodiesterases. O aumento dos níveis de cAMP poderá interferir com o crescimento e desenvolvimento das células fetais.

ESTUDOS EM ANIMAIS

Estudos realizados em animais acerca da cafeína e resultados de gravidez apresentaram vários resultados. Alguns estudos sugeriram que há uma ligação entre cafeína e teratogênese, reabsorção fetal e baixo peso fetal. Demonstrou-se um aumento da taxa de malformações, nomeadamente fenda palatina e ectrodactilia, em ratos e ratazanas que ingeriram doses de cafeína de 100 mg/kg/dia ou mais. O mesmo efeito não se registou com doses de 50 mg/kg/dia, e os humanos ingerem cafeína em doses substancialmente mais baixas de 1,7 a 4,5 mg/kg/dia.

Os estudos epidemiológicos apresentaram resultados incompletos ou contraditórios relativamente aos efeitos da exposição à cafeína durante a gravidez. Recentemente, o *Motherisk* conduziu uma meta-análise para determinar a associação entre o consumo de cafeína moderado a elevado durante a gravidez e o aborto espontâneo e crescimento fetal em humanos.

META-ANÁLISE DO *MOTHERISK*

Para o estudo do aborto espontâneo, realizaram-se cinco estudos (três coórticos e dois estudos de caso-controle) com um total de 42 889 pacientes. A probabilidade combinada foi de 1,36 (95% do intervalo de confiança [IC] 1,29 a 1,45), o que indica que as mulheres que consumiram cafeína correram um maior risco de aborto espontâneo do que aquelas que não consumiram cafeína. Para o estudo do crescimento fetal, realizaram-se 5 estudos com um total de 64 268 pacientes. O risco relativo combinado foi de 1,51 (1,39 a 1,63). A *ratio* de risco para

comparação de consumo moderado de cafeína com os indivíduos de controle (0 a 150 mg de consumo de cafeína) foi de 1,33 (95% IC 1,21 a 1,47) e para comparação de consumo elevado de cafeína com os indivíduos de controle foi de 1,81 (95% IC 1,61 a 2,04). Uma *ratio* de risco de 1,06 (95% IC 1,00 a 1,13) é o resultado da comparação dos indivíduos de controle com consumo nulo de cafeína; uma vez que incluiu unidade, esta *ratio* de risco validou a nossa escolha do grupo de controle. Um estudo recente no qual se correlacionou níveis de paraxantina, um metabolito da cafeína, com o risco de aborto espontâneo corroborou a nossa análise. O estudo demonstrou que apenas um consumo muito excessivo de cafeína está associado ao risco elevado.

LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS

Ao conjugar estudos endereçados com os riscos reprodutivos da cafeína, somos obrigados a reconhecer as limitações inerentes a esta pesquisa. Todos os estudos aceites na meta-análise dependeram da reconstituição de factos das mães ou grávidas acerca do nível e fontes do consumo de cafeína. A habilidade para reconstituir os factos e relatar com precisão a quantidade de cafeína ingerida depende em parte se os indivíduos são questionados prospectiva ou retrospectivamente.

Um segundo possível erro diz respeito às medidas de cafeína. Como é que os indivíduos calcularam a quantidade de cafeína contida em doses específicas? A maioria dos estudos baseou-se numa “suposição” com base nos factos de médias de diversas amostras obtidas a partir da população de estudo e depois analisou-se o conteúdo.

Um terceiro erro potencial na estimativa de ingestão de cafeína diz respeito à não identificação de todas as fontes de consumo de cafeína. Apesar do café ser a fonte mais comum de cafeína, a não inclusão de outras fontes, como o chocolate e a coca-cola, conduziriam a uma subestimação da utilização de cafeína. Parte-se do princípio que esta subestimação ocorreria da mesma forma nos grupos de controle e estudo.

Wilcox e Associados demonstraram que aproximadamente 25% das gravidezes detectadas via bioquímica terminaram antes de serem clinicamente detectadas. Poderá assumir-se que o aborto espontâneo em início de gravidez segue os mesmos padrões que no fim da gravidez de entre as diversas

estratificações do consumo de cafeína. A validade da extensão desta suposição determina a quantidade de erros introduzidos na meta-análise.

Identificaram-se diversos factores confundidores nos artigos aceites pelo *Motherisk*. Os confundidores comuns mais importantes são tabagismo, consumo de álcool, idade materna superior a 35 anos e historial de aborto espontâneo. Outros factores confundidores seriam igualmente distribuídos entre as diversas estratificações do consumo de cafeína. Contudo, demonstrou-se que os níveis de tabagismo, consumo de álcool e idade materna estão positivamente correlacionados com os níveis de consumo de cafeína.

Quanto maior é a quantidade de cigarros fumados por dia, maior é o risco de aborto espontâneo. Em quase todos os cinco estudos da análise principal para testar o aborto espontâneo, as probabilidades não mudaram de forma significativa mesmo depois de os investigadores terem corrigido os níveis de tabagismo e outros confundidores (conforme relatados em cada estudo).

Os resultados sugerem um aumento pequeno, embora significativo, do risco de aborto espontâneo e de bebés com baixo peso de nascimento cujas mães consumiram mais de 150 mg de cafeína por dia. As grávidas deveriam ser encorajadas a ter uma ingestão adequada de cafeína e a consumir menos de 150 mg de cafeína por dia (consumo que inclui todas as fontes) ao longo da gravidez.

Capítulo 12

Fármacos antimaláricos para terapêutica de patologia reumática durante a gravidez

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes, que tem artrite reumatóide, descobriu que está grávida. Ela está a fazer terapêutica com hidroxicloroquina. Não consegui encontrar nenhuma informação acerca da segurança deste fármaco durante a gravidez.

Resposta

A maior parte da literatura acerca deste fármaco está relacionada com a profilaxia da malária. Administram-se doses muito mais baixas do que aquelas administradas para doenças reumáticas para profilaxia da malária sem efeitos fetais adversos. Vários estudos sobre o uso deste fármaco para a terapêutica de doenças reumáticas durante a gravidez falharam ao demonstrar efeitos fetais adversos, apesar de, na maioria dos casos, apenas terem sido relatados casos de exposição durante o primeiro trimestre.

A terapêutica com cloroquina e hidroxicloroquina tem-se mostrado eficaz na artrite reumatóide; tem um resultado favorável quando comparada com a terapêutica com ouro no início da patologia. Têm ainda uma vantagem sobre a terapêutica com ouro por serem administradas via oral uma vez ao dia e porque não têm as complicações renais e hematológicas que a terapêutica com ouro tem. Os fármacos antimaláricos mostraram-se benéficos não só no tratamento de algumas formas de erupção cutânea como também de sintomas sistémicos associados ao lupus eritematoso sistémico (LES). Os antimaláricos também se mostraram eficazes na terapêutica da artrite psoriática.

Nos adultos, as principais toxicidades provocadas pelos fármacos antimaláricos são irritação gastrointestinal e danos oculares, resultantes do depósito na retina. Estes danos estão relacionados com a dose e normalmente são

reversíveis, apesar de haver relatos de retinopatia persistente. Em quase todos os casos, depositam-se alguns vestígios de cloroquina na córnea, facto de menor importância clínica, mas não estão correlacionados com depósitos na retina. Os depósitos na córnea não são uma contra-indicação para a terapêutica antimalárica. Recomendam-se exames oftalmológicos regulares para detecção prévia de toxicidade na retina e, caso se encontre provas de toxicidade, deverá cessar-se a terapêutica antimalárica. Há relatos de que a hidroxicloroquina está associada a uma menor toxicidade do que o sulfato de cloroquina.

A principal preocupação em relação ao feto é o efeito que os fármacos antimaláricos têm no desenvolvimento da retina, de trombocitopenia e de deformidades no sistema nervoso central (relatou-se ototoxicidade transitória após o uso de cloroquina durante a gravidez). A maioria dos dados acerca do uso de fármacos antimaláricos durante a gravidez está relacionado com a profilaxia da malária, para a qual se prescreve doses muito mais baixas do que aquelas utilizadas na terapêutica de patologias reumáticas. Os fármacos foram utilizados de forma inadvertida durante o primeiro trimestre sem se observar efeitos adversos em algumas pacientes com LES. Apesar de se ter observado gravidezes sem complicações em pacientes a fazerem terapêutica com antimaláricos, não se recomenda a utilização destes fármacos a grávidas que sofrem de patologias reumáticas dado que a informação disponível sobre a segurança de doses elevadas apenas se refere à exposição do primeiro trimestre.

Apesar da utilização da cloroquina e da hidroxicloroquina para a prevenção da malária ser provavelmente segura durante a gravidez, a utilização de doses muito mais elevadas para a terapêutica de LES e de artrite reumatóide durante a gravidez é controversa. Procedeu-se à análise dos casos de 24 grávidas, com um total de 27 gravidezes, que fizeram esta medicação durante o primeiro trimestre. Deu-se cloroquina e hidroxicloroquina a 11 pacientes com LES, a 3 com artrite reumatóide e a 4 para profilaxia da malária. A maioria destas mulheres já tinha feito terapêutica com fármacos antimaláricos durante 1 a 172 meses antes da gravidez (uma média de 32,2 meses).

Das 27 gravidezes, 14 resultaram em bebés de termo normais, 6 abortaram devido a patologia grave ou condições sociais, 3 eram mortinascimentos e 4 resultaram em aborto espontâneo. Não foram detectadas anomalias congénitas nos 14 nascimentos vivos entre os 9 meses e os 19 anos de idade (uma média de

5,3 anos). Todas estas crianças tiveram um desenvolvimento físico normal sem evidências clínicas de defeitos oculares ou nas orelhas. As 7 gravidezes associadas a perda fetal ocorreram principalmente entre as pacientes com LES activo, apesar das pacientes com artrite reumatóide de 2 das pacientes que receberam terapêutica para profilaxia da malária terem tido mortinascimentos e abortos espontâneos.

De entre as 215 gravidezes relatadas com exposição à cloroquina e à hidroxicloroquina, incluindo as do estudo, apenas 7 (3,3%) revelaram anomalias congénitas. O risco associado aos fármacos antimaláricos podem ser acumulativos; é, por isso, necessário realizar mais estudos para esclarecer a segurança deste fármaco no final da gravidez.

A hidroxicloriguina é detectável no leite humano, no entanto as crianças estariam expostas apenas a 2% da dose/kg materna diária e, por isso, a amamentação não está contra-indicada.

Capítulo 13

Terapêutica de substituição de nicotina durante a gravidez

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Há vários anos argumentou a favor de se experimentar a terapêutica de substituição de nicotina durante a gravidez. A Associação Médica de Ontario recomendou o mesmo. Existem estudos actuais que demonstrem que o adesivo funciona?

Resposta

Um estudo extenso, randomizado e duplamente cego realizado na Dinamarca demonstrou que a taxa de desistência de fumar durante a gravidez através da utilização do adesivo de nicotina é muito baixa e que não difere da taxa dos indivíduos testados com placebo. Dados preliminares sugerem que as mulheres que não conseguem deixar de fumar após o primeiro trimestre metabolizam a nicotina de forma rápida e que este pode ser um mecanismo para não conseguirem deixar de fumar.

Estima-se que 25% a 30% das mulheres fume no início da gravidez. Apesar de algumas conseguirem deixar de fumar, são muitas as que não conseguem deixar o hábito. Apesar de muitos factores psicossociais afectarem os padrões de tabagismo, hoje em dia reconhece-se vastamente que a incapacidade para parar de fumar se deve à dependência da nicotina. Estudos sobre a terapêutica de substituição de nicotina (TSN) demonstram que os adesivos de nicotina, pastilhas ou soluções intranasais representam uma maior ajuda para deixar de fumar do que o placebo.

As preocupações acerca da utilização da TSN durante a gravidez derivam da teratogenicidade observada da própria nicotina em animais. O *Motherisk* demonstrou que os médicos podem monitorizar os níveis de nicotina no soro das grávidas com o adesivo e, conseqüentemente, assegurar que as concentrações de nicotina não excedam os níveis observados ao fumar.

Um estudo recente realizado por um grupo dinamarquês observou os seguintes resultados no primeiro estudo randomizado, controlado com placebo, de TSN em mulheres grávidas: 124 mulheres foram submetidas a um estudo randomizado para receberem o adesivo de nicotina e 126 para receberem placebo. Todas as mulheres envolvidas não foram capazes de deixar de fumar no primeiro trimestre de gravidez. Fumavam 10 ou mais cigarros por dia e estavam com um período de gestação inferior a 22 semanas. Ambos os grupos receberam aconselhamento médico durante o estudo. A obediência ao compromisso do estudo foi reduzida em ambos os grupos: 83% do grupo submetido à nicotina e 92% do grupo submetido ao placebo não utilizou todos os adesivos. Nos três meses pós-parto, apenas 20% das mulheres de ambos os grupos deixaram de fumar. Por que razão os resultados da TSN são tão decepcionantes entre as grávidas? Por que não atingem elas melhores taxas de cessação de fumo do que com placebo?

Muitas mulheres deixam de fumar durante o primeiro trimestre da gravidez. No entanto, aquelas que não conseguem e optam por experimentar a TSN pertencem a grupo altamente seleccionado. De acordo com a experiência do *Motherisk*, as mulheres que procuram iniciar a TSN começaram a fumar com uma idade média de 12 anos (algumas antes dos 9 anos de idade), fumavam uma média de 24 cigarros por dia, não reduziram o consumo durante a gravidez e, na maioria dos casos, acendiam o primeiro cigarro nos cinco minutos após terem acordado.

A maioria dos companheiros destas mulheres também fumavam e tentaram deixar o hábito várias vezes. É de interesse notar que os níveis de soro de nicotina destas mulheres eram mais baixos do que se esperava e que as concentrações de metabolito oxidativo e de cotinina eram mais elevados do que se esperava. Isto pode querer dizer que estas mulheres revelam uma tendência para serem rápidas metabolizadoras de nicotina, o que poderá desencadear uma maior necessidade de consumo de tabaco, o que, pelo contrário, as impediria de parar de fumar apesar da motivação gerada pela gravidez.

Dever-se-á abandonar a TSN durante a gravidez? Provavelmente não. Talvez estas mulheres necessitem de uma terapêutica mais intensa do que aquela utilizada no estudo dinamarquês. Num estudo de muito menor dimensão do que o dinamarquês, o grupo *Motherisk* teve três casos de sucesso das 18 mulheres que

receberam TSN em comparação com zero do grupo que recebeu placebo. É possível que, uma vez que são rápidas metabolizadoras de nicotina, as grávidas necessitem de adesivos com doses mais elevadas de nicotina do que as mulheres não-grávidas. Além disso, o aconselhamento médico no nosso estudo pareceu ser mais intensivo do que aquele descrito no ensaio dinamarquês.

Tal como qualquer ensaio terapêutico, o estudo dinamarquês terá de ser repetido de modo a garantir a generalizabilidade dos resultados. O conjunto pode não estar acabado, mas parece que o placebo ganhou o primeiro jogo.

Capítulo 14

Segurança da terapêutica com colchicina durante a gravidez

Dr. Ran Goldman

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma paciente da nossa clínica, com 27 anos de idade, que sofre de Febre Mediterrânica Familiar (FMF) e tem recebido terapêutica com colchicina nos últimos dez anos, está a planear a primeira gravidez. Que recomendações lhe devemos dar tendo em conta a utilização da colchicina antes e durante a gravidez e que a descontinuação do uso da colchicina poderá conduzir a complicações derivadas da amiloidose?

Resposta

A colchicina trespassa a placenta nos humanos, é teratogénica nos animais, e aumenta as taxas de de infertilidade masculina e feminina. Com base em várias pacientes com anomalias cromossómicas, algumas autoridades aconselham as pacientes que pretendam terapêutica com colchicina durante a gravidez a submeterem-se a amniocentese com cariótipo. Em contrapartida, um aumento de provas sugere que a utilização de colchicina durante a gravidez não acarreta riscos teratogénicos ou mutagénicos substanciais se utilizados nas doses recomendadas. A sua utilização previne ataques febris de FMF e reduz a frequência de complicações renais.

A colchicina, um inibidor do crescimento de microtúbulos, afecta a mitose e outras funções de células dependentes de microtúbulos, nomeadamente as propriedades fagocitárias de células polimorfonucleares. Enquanto agente terapêutico, o fármaco tem relativamente algumas indicações aprovadas. Uma vez que a FMF é a indicação mais comum para a terapêutica com colchicina, a colchicina foi utilizada durante muito tempo para prevenir ou mitigar a gota aguda e crónica. Com menos frequência, a colchicina é utilizada para a terapêutica de cirrose hepática, cirrose biliar e determinados distúrbios da pele,

tais como psoríase, pustulose palmo-plantar, Doença de Behçet, dermatite herpetiforme, escleroderma e condiloma acuminado.

A Febre Mediterrânica Familiar é uma doença autossómica recessiva que afecta principalmente indivíduos de descendência judaica, arménia, árabe e turca. Cerca de metade dos indivíduos afectados têm os sintomas na primeira década de vida e apenas 5% desenvolve FMF após os 30 anos de idade. A doença manifesta-se clinicamente por ataques de febre recorrentes, peritonite, pleurite, artrite e zonas de pele semelhantes a erisipela. Os ataques, que normalmente duram de 1 a 4 dias e ocorrem a cada 3 ou 4 meses, são desencadeados por factores como stresse físico e emocional, menstruação e uma dieta rica em gorduras. Entre ataques, os pacientes são saudáveis e normalmente livres sintomas.

A colchicina foi introduzida no início da década de 1970 como forma de prevenir e diminuir a gravidade dos ataques da FMF. As suas propriedades anti-inflamatórias tornam-na uma boa candidata terapêutica, e mais de 90% dos afectados observaram uma diminuição ou total remissão dos sintomas durante a terapêutica contínua. Dado que a colchicina é teratogénica em animais e trespassa a placenta nos humanos, foi contra-indicada durante a gravidez antes de 1990.

EFEITOS SOBRE A FERTILIDADE

Pensava-se que a colchicina afectava a fertilidade. Ehrenfeld et al. relataram períodos de infertilidade em 13 das 36 mulheres com FMF a receberem terapêutica a longo prazo com colchicina (prevenção do citotrofoblasto humano para sincitiotrofoblasto seguido de terapêutica in vitro com colchicina sugeriram um mecanismo possível para a infertilidade feminina). Detectou-se azoospermia ou diminuição da penetração de esperma em 20% dos homens a tomarem colchicina, apesar das patologias de inconsistência do esperma poderem ser explicadas mais pela variabilidade na patofisiologia da doença do que pelo efeito da colchicina na produção ou função do esperma. Até à data, não foi estabelecida nenhuma ligação clara entre infertilidade e colchicina.

RISCO OU BENEFÍCIO?

Mesmo com estes riscos provisórios de teratogenicidade e infertilidade, a descontinuação da terapêutica com colchicina antes ou durante a gravidez

apresenta um maior risco do que continuá-la. A amiloidose é a principal complicação da FMF não tratada, e a nefropatia resultante foi correlacionada com resultados adversos maternos e fetais. As evidências indicam que a colchicina protege contra a amiloidose em pacientes com FMF. Detectou-se proteinúria em 4 dos 960 (0,42%) pacientes submetidos a terapêutica com colchicina em comparação com 16 de 54 (29,6%) pacientes que não seguiram a terapêutica num estudo de 1070 indivíduos seguidos por um período de 4 a 11 anos. Os resultados de outro estudo indicaram que a colchicina aumentou a sobrevida dos indivíduos com amiloidose primária. É possível que a gravidez agrave a nefropatia amilóide em pacientes com FMF.

Diversos casos clínicos apoiam a segurança da colchicina durante a gravidez. Zemer et al. relataram o caso de três irmãs grávidas afectadas com FMF. Duas descontinuaram a terapêutica com colchicina durante a gravidez e tiveram nefropatia, amiloidose e episódios febris subsequentes; uma delas morreu dois anos depois devido a doença renal de estágio final. No entanto, ambas deram à luz crianças saudáveis. A terceira irmã continuou a terapêutica com colchicina durante a gravidez e deu à luz uma criança saudável sem complicações relatadas. Duas outras gravidezes em pacientes com FMF, dificultadas por ascite e amiloidose, chegaram ao fim com sucesso sob terapêutica contínua com colchicina.

Relatou-se uma gravidez com sucesso de uma paciente com FMF, que recebeu terapêutica com colchicina, induzida por fertilização *in vitro*, e estudos retrospectivos corroboraram a segurança da colchicina durante a gravidez. Entre os 84 pacientes tratados com colchicina, 3 homens e 7 mulheres tiveram crianças saudáveis. Uma gravidez terminou com aborto espontâneo, possivelmente em resultado da não submissão à terapêutica com colchicina e de amiloidose nefrótica subsequente. Outra revisão de 28 gravidezes em 36 mulheres afectadas com FMF a receberem terapêutica a longo-prazo com colchicina relatou 16 crianças saudáveis. Muitas outras gravidezes terminaram em abortos espontâneos com uma taxa semelhante à de indivíduos não tratados.

Numa revisão de 116 mães tratadas com colchicina com registo de 225 gravidezes, 40 fizeram terapêutica durante o primeiro trimestre, 91 fizeram terapêutica até ao fim da gravidez e 94 não fizeram terapêutica. Não foram encontradas provas de que nem as mães que receberam terapêutica com

colchicina nem as suas crianças foram afectadas adversamente durante 10 anos de seguimento clínico.

Os abortos espontâneos prevaleceram mais no grupo que não recebeu terapêutica (20,2%) do que no grupo que recebeu terapêutica (12,2%), o que poderá ser um resultado possivelmente relacionado com os ataques de febre e irritação peritoneal nas pacientes com FMF não tratada.

CONCLUSÃO

As provas actuais apoiam o uso da colchicina durante a gravidez em doses recomendadas. A descontinuação do fármaco durante a gravidez poderá ser prejudicial para uma mulher com FMF. Como tal, ainda não foi completamente estabelecida a relação da colchicina com a infertilidade. O uso da colchicina durante a gravidez para a terapêutica da gota e outras patologias não está bem documentada, e os riscos de teratogenicidade não podem ser completamente descartados. Deverá ter-se atenção se a colchicina for utilizada durante a gravidez e deverá considerar-se a amniocentese com cariótipo devido ao risco mutagénico demonstrado em animais.

Capítulo 15

A utilização da varfarina durante a gravidez

Adrienne Einarson, Registered Nurse (RN)

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes, que toma varfarina há algum tempo para tratamento e profilaxia de trombose venosa profunda, ficou grávida devido a falha na contraceção. Não tenho a certeza de como a hei-de aconselhar. Há evidências de que a utilização da varfarina durante a gravidez está associada ao risco fetal?

Resposta

Se possível deverá evitar-se a terapêutica com varfarina durante a gravidez. Se for mesmo necessária, deverá ser evitada pelo menos durante o primeiro trimestre (devido à teratogenicidade) e a partir de 2 a 4 semanas antes do parto de modo a reduzir o risco de complicações hemorrágicas. A heparina não fraccionada ou heparina de baixo peso molecular poderá ser substituída quando necessário, uma vez que estes agentes não trespasam a placenta e são considerados fármacos anticoagulantes de escolha durante a gravidez.

A varfarina (Coumadin) é um anticoagulante oral que inibe a síntese de factores de coagulação dependentes da vitamina K, nomeadamente os factores II, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S. As ratas administradas com doses muito altas (100 mg/kg) de varfarina tiveram descendência com hipoplasia maxilo-nasal e anomalias esqueléticas distintas, nomeadamente pontes anormais de cálcio nas cartilagens de conjugação das vértebras e dos ossos longos.

ESTUDOS EM SERES HUMANOS

Publicaram-se diversas séries de casos e casos clínicos sobre a utilização humana de varfarina durante a gravidez. Estes relatórios (que variam em tamanho de 1 a 418 indivíduos) demonstram uma clara associação entre a terapêutica com varfarina e embriopatia. É difícil determinar o risco pontual de danos fetais

devido à terapêutica com varfarina durante a gravidez dado que a maioria dos estudos disponíveis são pequenos e anedóticos.

No entanto, vários relatórios indicaram que a utilização da varfarina entre as 6 e 12 semanas de gestação está associada à *síndrome fetal da varfarina*, que se manifesta da forma mais comum através de hipoplasia do osso nasal, epífise pontiada, deformidades nas extremidades e dificuldades respiratórias. Além disso, a utilização da varfarina durante o segundo e terceiro trimestres foi associada esporadicamente a anomalias no sistema nervoso central, nomeadamente retardamento mental, microcefalia, atrofia óptica e cegueira.

Outras anomalias fetais relatadas juntamente com a utilização materna da varfarina incluem ausência ou disfunção renal, displasia anal, surdez, ataques, síndrome de Dandy-Walker e atrofia focal do cerebelo. A utilização da varfarina ao longo da gravidez foi associada a complicações hemorrágicas, partos prematuros, abortos espontâneos, mortinascimentos e morte.

Foi realizado um estudo de 418 casos sobre a exposição à varfarina desde a concepção até às 38 semanas pós-parto. Cerca de 16% de todas as gravidezes resultaram em abortos espontâneos ou mortinascimentos e 15% resultaram em bebés com malformações congénitas. Entre as anomalias destacavam-se malformações esqueléticas (como por exemplo, vértebras cervicais pontiadas, sacras e fémures, cifoscoliose e hipoplasia nasal), atrofia óptica bilateral que pode conduzir à cegueira, surdez, atrofia cerebral focal, dificuldades respiratórias e ataques. As doses de varfarina variavam de 2,5 a 12,5 mg/dia.

Salazar e seus associados relataram um caso de 128 bebés expostos à terapêutica com varfarina desde as 0 até às 38 semanas de gestação. Cerca de 8% das 38 crianças nascidas vivas manifestaram efeitos teratogénicos à nascença causados pela varfarina, a saber, hipoplasia nasal, atresia da coana e epífise pontiada. Ao comparar estes resultados com 68 gravidezes de mulheres que substituíram a terapêutica com varfarina por 1 g de ácido acetilsalicílico e 400 mg de dipiridamole por dia no início da gravidez, tornou-se claro que a taxa de abortos espontâneos foi significativamente mais elevada no grupo que fazia terapêutica com varfarina (28% vs. 10%). A taxa de mortes neonatais também foi mais elevada neste grupo (2,3% vs. 0). A taxa de mortinascimentos foi de aproximadamente 7% em ambos os grupos. A dose de varfarina foi ajustada para

um tempo de protrombina alvo de 2 a 2,5 vezes o valor controle na maioria das mulheres.

Ayhan et al. relataram um estudo sobre 64 gravidezes: 47 foram expostas à varfarina, 11 foram expostas à heparina e 6 não foram expostas a fármacos anticoagulantes. A terapêutica com varfarina foi interrompida em 20 gravidezes após 36 semanas de gestação. Ocorreram resíduos fetais em 25 (53%) gravidezes expostas à varfarina, em 4 (36%) expostas à heparina e em apenas 1 (17%) sem exposição a fármacos anticoagulantes. Duas crianças (4%) nasceram com malformações relacionadas com a varfarina, que se manifestaram em apenas um rim, deformidades nos dedos e fenda labial e palatina. Ocorrem 19 (40%) abortos espontâneos e 4 (9%) mortinascimentos relacionados com a varfarina, mas apenas 1 (9%) aborto espontâneo e nenhum mortinascimento relacionado com a heparina. Não foram relatadas as doses de varfarina neste estudo.

Vitali et al. relataram um estudo sobre 98 gravidezes expostas à varfarina desde a concepção. Em 6 casos substituiu-se a varfarina por heparina 3 semanas antes do parto, foi interrompida em 6 mulheres antes do parto e foi mantida em 13 mulheres ao longo de toda a gravidez. Ocorreram 37 abortos espontâneos (38%) e 13 interrupções voluntárias (13%). Dos 47 nascimentos vivos, 2 (4%) revelaram malformações congênitas associadas à varfarina, que se manifestaram por anomalias do osso occipital, hipoplasia nasal, atresia grave da coana e fenda palatina. Uma criança morreu devido a insuficiência respiratória 4 horas após o parto e quatro crianças (9%) nasceram com complicações hemorrágicas secundárias à terapêutica com varfarina. As doses de varfarina não foram especificadas neste estudo.

Vitale et al. relataram um estudo sobre 58 gravidezes expostas à varfarina até às 38 semanas de gestação. Apesar de 31 bebês (53%) não revelarem anomalias congênitas, 27 (47%) revelaram complicações fetais: 22 (38%) abortos espontâneos, 1 (1,7%) mortinascimento, 2 (3%) embriopatas de varfarina, 1 (17%) defeito do septo ventricular e 1 (1,7%) retardamento do crescimento. As doses de varfarina utilizadas neste estudo foram ajustadas para um INR (*international normalized ratio*) de 2,5 a 3,5. Após a estratificação segundo a dose, ocorreram 22 (81%) complicações após exposição a doses >5 mg/dia. O estudo concluiu que havia uma associação próxima entre a dose de varfarina e complicações fetais.

Por fim, realizou-se outro estudo que envolveu 114 exposições à varfarina durante a gravidez. Cinquenta mulheres tomaram varfarina durante a gravidez e as restantes 64 foram administradas com heparina subcutânea durante o primeiro trimestre e varfarina no segundo e terceiro trimestres. Em todas as mulheres substituiu-se a terapêutica com varfarina por heparina 2 a 4 semanas antes do parto. Ocorreram abortos espontâneos em 22% dos casos quer na exposição à varfarina quer na exposição à heparina e ocorreram mortinascimentos em 9% dos casos na exposição à varfarina e em 11% dos casos na exposição à heparina. Não foram relatadas embriopatias entre os nascimentos vivos.

CONCLUSÃO

A literatura sugere uma forte associação entre o uso materno de varfarina e efeitos adversos fetais. A revisão mais recente recomenda que se substitua a varfarina da terapêutica de anticoagulação oral a longo prazo por heparina de baixo peso molecular ou não fraccionada quando as mulheres fiquem grávidas. Contudo, relataram-se casos de heparina não fraccionada associados a resultados de gravidez adversos, tais como perda fetal e trombocitopenia materna, hemorragia e osteoporose. Não será necessário mencionar que as mulheres envolvidas nestes estudos estiveram por vezes doentes e as complicações relatadas poderiam ter sido resultado de patologias subjacentes. Um estudo de 108 mulheres que receberam heparina de baixo peso molecular para terapêutica de tromboprolifaxia não revelaram um aumento acima dos valores basais para mortes ou malformações fetais.

As mulheres em idade fértil a fazerem terapêutica com varfarina deveriam usar métodos contraceptivos eficazes. Recomenda-se a discussão dos riscos e benefícios da terapêutica com as mulheres sob o efeito deste fármaco e que estejam grávidas ou que planeiem uma gravidez.

Capítulo 16

Poderá tomar-se ansiolíticos durante a gravidez sem se sofrer de ansiedade?: Com moderação

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes sofre de ansiedade e estava a fazer terapêutica com lorazepam. Quando ficou grávida parou a medicação imediatamente, mas agora está preocupada com os potenciais efeitos no bebé uma vez que ainda estava sob o efeito da medicação logo após a concepção. Este tipo de medicamentos é seguro durante a gravidez? O que nos aconselha a fazer se ela necessitar de terapêutica da ansiedade até ao fim da gravidez?

Resposta

As evidências até à data com base em estudos coórticos não identificam uma associação notável entre a utilização de benzodiazepinas (BZD) e o risco elevado de grandes malformações, a saber, fenda oral. Ao contrário, dados de estudos de caso-controle demonstram um ligeiro risco elevado de fenda oral. Deste modo, recomenda-se ultrassonografia II para descartar formas visíveis de fenda labial. A utilização de BZD no final da gravidez poderá causar sintomas de abstinência nos recém-nascidos.

Normalmente as BZD são utilizadas na terapêutica da ansiedade e insónias, mesmo em grávidas. Um estudo recente descobriu que 2% das mulheres grávidas nos Estados Unidos, que recebiam benefícios da Medicaid, receberam uma ou mais receitas médicas de BZD durante a gravidez. Um estudo internacional sobre a utilização de fármacos demonstrou que as BZD registam o maior número (85%) de agentes psicotrópicos utilizados durante a gravidez. Dado que cerca de 50% das gravidezes não são planeadas, muitas mulheres podem expor os fetos de forma inadvertida durante o primeiro trimestre.

A exposição pré-parto às BZD foi associada a efeitos teratogénicos (fenda facial, anomalias esqueléticas) em alguns estudos realizados em animais, mas não

em outros. A taxa de risco de fenda palatina na população em geral é de aproximadamente 0,06%. Os primeiros estudos de caso-controle humanos sugeriram que a exposição materna às BZD aumenta o risco de fenda labial e fenda palatina nos fetos. Relatórios subsequentes implicaram as BZD em outras grandes malformações, neurodesenvolvimento anormal e síndrome congênita irreversível provocada pelas benzodiazepinas semelhante a síndrome alcoólico fetal.

Infelizmente, estes estudos não foram conduzidos de forma a controlar os factores confundidores que poderiam influenciar os resultados. Diversos estudos coórticos prospectivos que envolveram centenas de mulheres a tomar BZD durante a gravidez e um número igual de indivíduos de controle não foram capazes de demonstrar o risco elevado de grandes malformações após a utilização de BZD durante o primeiro trimestre.

Os resultados contraditórios acima mencionados conduziram a uma controvérsia considerável acerca da utilização de BZD durante a gravidez. Contudo, pareceu claro que, mesmo que existisse, o risco de malformações em recém-nascidos expostos a BZD durante o primeiro trimestre seria mínimo. De modo a investigar este assunto, o *Motherisk* conduziu uma meta-análise de todos os dados acerca da exposição às BZD durante o primeiro trimestre.

META-ANÁLISE DO *MOTHERISK*

O *Motherisk* considerou 13 estudos de examinação a grandes malformações, 11 de examinação a fenda oral apenas e 3 de examinação a outras malformações específicas. Assegurou-se a exposição principalmente através de entrevistas a mães (61%) e os resultados foram confirmados principalmente por exames médicos, relatórios (44%) ou registos de malformações (30%). Diversos tipos de BZD foram utilizados ou prescritos, apesar de 48% dos estudos terem examinado a utilização de apenas clordiazepóxido ou diazepam.

Dados recolhidos de sete estudos coórticos não demonstraram uma associação entre a exposição do feto às BZD durante a gravidez e grandes malformações (Quadro 16-1). Contudo, a combinação de quatro estudos de caso-controle demonstrou que as grandes malformações foram associadas à utilização de BZD durante a gravidez (Quadro 16-1). Dados recolhidos de três estudos coórticos não demonstraram qualquer associação entre a exposição do feto às

BZD durante a gravidez e fenda oral (Quadro 16-2), mas a análise de seis estudos de caso-controle revelaram uma *ratio* significativa de fenda oral.

QUADRO 16-1

ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL ÀS BENZODIAZEPINAS E GRANDES MALFORMAÇÕES

Estudos	Malformados Expostos	Malformados Não Expostos	Razão de Probabilidade do Intervalo de Confidência (95%)
Coórticos			
Milkovich and van den Berg	5/86	10/229	1,35 (0,45-4,07)
Crombie et al.	3/300	382/19 143	0,75 (0,24-2,35)
Hartz et al.	11/257	2129/46 233	0,90 (0,49-1,66)
Kullander et Kallen	2/89	198/5664	0,63 (0,16-2,60)
Laegreid et al.	1/17	1/29	1,75 (0,10-29,92)
Pastuszak et al.	1/106	3/115	0,36 (0,04-3,47)
Ornoy et al.	9/335	10/363	0,97 (0,39-2,43)
Efeito combinado			0,90 (0,61-1,35)
Caso-Controle			
Greenberg et al.	36/60	800/1612	1,52 (0,9-2,58)
Bracken and Holford	39/72	1331/4266	2,61 (1,63-4,16)
Noya	1/24	0/24	3,13 (0,12-80,68)
Laegreid et al.	8/10	10/68	23,20 (4,29-15,5)
Efeito Combinado			3,01 (1,32-6,84)

QUADRO 16-2

ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL ÀS BENZODIAZEPINAS E FENDA ORAL

Estudos	Malformados Expostos	Malformados Não Expostos	Razão de Probabilidade do Intervalo de Confidência (95%)
Coórticos			
Shiono and Mills	1/854	31/32 395	1,22 (0,17-8,89)
Bergman	0/1354	62/102 985	1,21 (0,17-8,71)
Ornoy et al.	0/335	0/363	1,08 (0,07-17,39)
Efeito combinado			1,19 (0,34-4,15)
Caso-Controle			
Safra and Oakley	7/16	42/262	4,07 (1,44-11,54)
Saxen and Saxen	27/40	511/1044	2,17 (1,11-4,24)
Rosenberg et al.	13/67	590/3011	0,99 (0,54-1,82)
Rodriguez et al.	8/61	442/7990	2,58 (1,22-5,45)
Czeizel	48/91	1153/2311	1,12 (0,74-1,71)
Laegreid et al.	2/10	4/68	4,00 (0,63-25,43)
Efeito Combinado			1,79 (1,13-2,82)

DISCUSSÃO

Os dados dos estudos coórticos não demonstraram uma associação significativa entre a utilização de BZD durante o primeiro trimestre e grandes malformações

nem apenas fenda oral. Contudo, os dados dos estudos de caso-controle demonstraram um pequeno mas significativo aumento de risco destes resultados. Esta descoberta pode reflectir a sensibilidade substancialmente mais elevada dos estudos de caso-controle para examinação de malformações específicas.

Os testes de heterogeneidade também demonstraram que os estudos coórticos foram homogéneos tanto para as grandes malformações como para a fenda oral, ao passo que os estudos de caso-controle para a fenda oral foram heterogéneos, reduzindo assim a confiança dos resultados minimamente significativos. Mesmo quando se trata de um caso com um dos piores cenários, as BZD não são os maiores teratógenos humanos mas, uma vez que se pode visualizar alguns casos de fenda labial através da ultrassonografia fetal, dever-se-ia considerar a ultrassonografia II para descartar a hipótese desta malformação.

Capítulo 17

Náuseas e vômitos na gravidez: algoritmo terapêutico baseado em evidências

Caroline Maltepe, Bachelor of Arts (BA)

Adrienne Einarson, RN

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes sofre de uma forma de enjoos matinais moderados a graves. Apenas respondeu parcialmente à terapêutica com doxilamina e piridoxina (Diclectin) e quero experimentar acrescentar outra medicação. Qual deverá ser a minha prioridade?

Resposta

Um algoritmo utilizado pelo *Motherisk* para controlar milhares de pacientes adquire uma abordagem hierárquica para este tipo de patologia. Esta abordagem é baseada em evidências e tem em conta não só a segurança fetal como também a eficácia.

As náuseas e vômitos na gravidez (NVG) afectam cerca de 80% das mulheres grávidas, o que representa a condição médica mais comum durante a gravidez. Na maioria dos casos, os sintomas são piores de manhã: os picos de gravidade ocorrem normalmente das 8 às 12 semanas de gestação. Algumas mulheres são afectadas ao longo do dia, e por vezes a condição prolonga-se para além do primeiro trimestre e por vezes até ao parto.

A hiperemese gravídica é a forma mais grave de enjoos matinais, que afecta de 0,05% a 1% das grávidas. A hiperemese gravídica é caracterizada por desidratação e desequilíbrio no balanço dos electrólitos, e pode requerer cuidado hospitalar. As náuseas e vômitos na gravidez têm efeitos prejudiciais graves na vida das mulheres, mesmo aquelas que se apresentam de forma mais branda. Foram relatadas interrupções de gravidezes desejadas em mulheres que sofriam de NVG graves e prolongadas.

TERAPÊUTICA INADEQUADA COMUM

Vastas evidências indicam que a maioria das mulheres com NVG não recebem uma terapêutica farmacológica ou não farmacológica adequada a esta patologia. Em 1996, o *Motherisk Program* em Toronto, Ontario, deu início à Linha de Saúde NVG (1-800-436-8477) para aconselhar e apoiar mulheres e profissionais de saúde a controlar as NVG. Os membros do *Motherisk* fazem uma revisão sistemática dos dados disponíveis acerca da terapêutica numa tentativa de obter as melhores evidências disponíveis sobre eficácia e segurança. As pessoas que telefonam e pacientes clínicos recebem aconselhamento sobre controle farmacológico e não farmacológico.

Este artigo fornece informação aos médicos sobre a eficácia e segurança das terapêuticas de NVG com um simples algoritmo baseado em evidências.

ARGUMENTAÇÃO

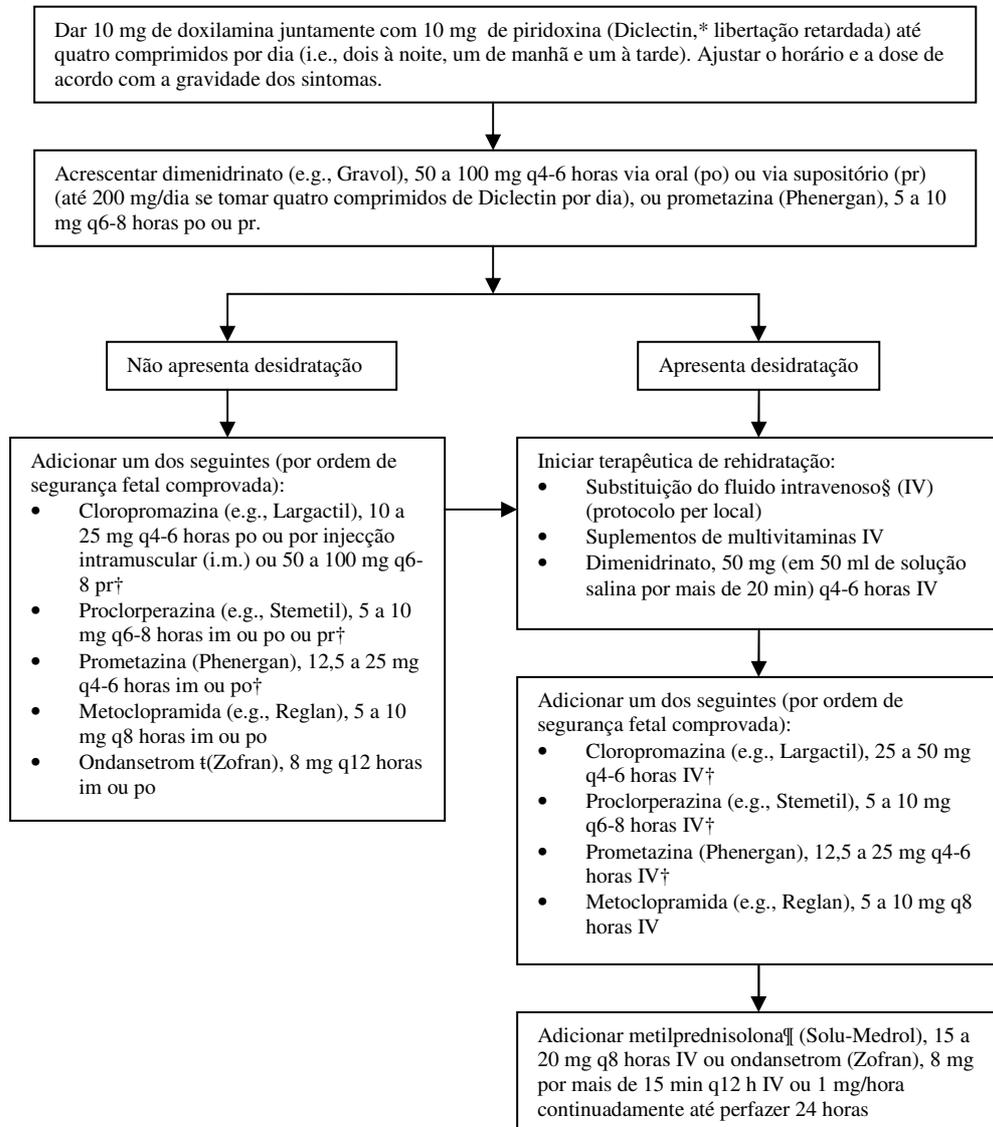
Ao planear e avaliar o controle das NVG, a principal preocupação é, evidentemente, a segurança fetal seguido de eficácia. Esta ordem de prioridades ordena que, de forma geral, os fármacos mais antigos, para os quais existem mais dados acerca da segurança fetal, têm mais procura do que os mais novos, talvez mais eficazes, devido ao baixo número de dados existentes sobre a sua segurança.

MÉTODOS

O algoritmo baseia-se numa revisão sistemática recente da literatura acerca da segurança e eficácia no controle das NVG, conduzido por membros da equipa do *Motherisk*. A trajetória das NVG varia em gravidade, duração e resposta à terapêutica. Representou-se a terapêutica das NVG numa árvore de decisão (Fig. 17-1). Começa com o controle farmacológico de casos relativamente brandos e progride para o tratamento de pacientes que não toleram a terapêutica oral ou que estão desidratadas ou ambos. Em qualquer etapa do algoritmo, os médicos podem acrescentar ou, em caso de melhoria, retirar a terapêutica. A revisão sistemática incluiu meta-análises sempre que os dados assim o permitiram.

A qualidade das evidências acerca da segurança fetal e eficácia materna varia. Há evidências extensas e convincentes acerca da segurança e eficácia da doxilamina e da piridoxina (Diclectin). As evidências acerca da segurança de outros bloqueadores H1 são igualmente fortes, mas as evidências acerca da

eficácia não são tão fortes. Muitos estudos acerca da eficácia das fenotiazinas oferecem evidências convincentes, mas o número de estudos acerca da segurança é bem mais reduzido (normalmente os defeitos congênitos são raros).



Árvore de decisão (Fig 17 - 1)

NOTA

A utilização deste algoritmo pressupõe que foram descartadas outras causas de náuseas e vômitos na gravidez. Em qualquer etapa, quando indicado, deverá considerar-se a nutrição parenteral total.

Em qualquer etapa poderá acrescentar um ou todos os fármacos seguintes:

- Piridoxina, 25 mg, a cada 8 horas (q8 horas) po
- Gengibre£, 250 mg q6 horas po
- Acupressão ou acupuntura na P6

* Apenas os produtos deste género se encontram disponíveis no Canadá. Novas evidências indicam a segurança de doses até 8 comprimidos por dia.†

† Fenotiazinas listadas por ordem alfabética.

‡ Segurança particularidade durante o primeiro trimestre de gravidez, ainda não determinada.

§ Nenhuma linha de estudo realizou uma comparação entre diversas substituições de fluidos para náuseas e vômitos na gravidez.

£ Segurança de dose > 1000 mg/dia ainda não determinada para gravidez.

¶ Esteróides não recomendados durante as primeiras dez semanas de geavidez devido ao possível risco elevado de ocorrência de fenda oral.

As evidências acerca da segurança e eficácia do ondansetrom e da metoclopramida são preliminares. Novos estudos não conseguiram demonstrar a teratogenicidade do gengibre, da metoclopramida e do ondansetrom.

A hierarquia apresentada no algoritmo baseia-se na força das evidências para segurança fetal e apenas foram incluídas as terapêuticas com eficácia comprovada. O algoritmo foi utilizado pelo *Motherisk Program* para tratar um grande número de pacientes.

Capítulo 18

Poderão os produtos herbais serem utilizados de forma segura durante a gravidez?

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Muitas das minhas pacientes utilizam actualmente medicamentos herbais e algumas utilizam-nos mesmo durante a gravidez. Quando entramos na época “das gripes e constipações”, muitas delas perguntam acerca da utilização da erva equinácea para a prevenção destas doenças. Existem provas de que a utilização da equinácea é segura durante a gravidez?

Resposta

Apesar dos produtos herbais terem sido utilizados no passado durante a gravidez e no parto, há poucas evidências que demonstram a sua segurança. Muitas revisões autoritativas da equinácea referem que a sua segurança na utilização durante a gravidez não foi estabelecida. Um estudo recente do *Motherisk* demonstrou que a utilização da equinácea durante o primeiro trimestre da gravidez não foi associada ao risco elevado de ocorrência de grandes malformações.

A utilização da medicina herbal, ou fitomedicina, aumentou de popularidade. As estatísticas do Canadá referem que 3,3 milhões de canadianos gastaram mais de mil milhões de dólares em 1995 em alguma forma de medicina alternativa ou complementar não abrangida por um plano de saúde. As mulheres, especialmente, foram referidas como utilizadoras frequentes de terapias alternativas ou complementares. Em 1996, cerca de 60% das mulheres canadianas acreditavam que os remédios herbais ajudavam na prevenção e tratamento de doenças. Estes produtos herbais são frequentemente utilizados na gravidez com a suposição de que “natural” é sinónimo de “seguro”.

Em dois estudos realizados em separado, demonstrou-se que mais de 50% dos médicos de clínica geral do Canadá recomendaram terapias alternativas ou

complementares às suas pacientes. Um estudo do *Motherisk* demonstrou que 98% dos médicos inspeccionados afirmou discutir habitualmente sobre medicina alternativa ou complementar com as suas pacientes, apesar de 74% não ter a certeza quanto à segurança dos produtos herbais durante a gravidez. Apesar das citações da MEDLINE sobre a “medicina alternativa” estarem a aumentar para o dobro da taxa anual da literatura médica geral, apenas alguns destes artigos descrevem estudos controlados, e ainda menos indicam a segurança destes produtos medicinais durante a gravidez. Normalmente, os médicos são incumbidos da difícil tarefa de avaliar a segurança e o risco de ervas sem o benefício de informação clínica ou baseada em evidências.

A popularidade destes produtos e a informação limitada disponível significou que o *Motherisk Program* teve um aumento do número de mulheres e médicos a perguntarem sobre a segurança e os riscos dos remédios herbais durante a gravidez. De modo a responder a estas preocupações, o *Motherisk* realizou uma revisão sistemática da literatura disponível e compôs uma base de dados com as ervas examinadas com frequência. As mais comuns aparecem no livro *Maternal-Fetal Toxicology: A Clinician's Guide*, 3ª edição. As ervas estão identificadas por espécie e por família e descrevem-se os seus principais constituintes e acções farmacológicas. Os efeitos adversos, precauções, contra-indicações e as interacções do fármaco estão esquematizados para doses standardizadas. Os casos clínicos relatados e as preocupações teóricas encontram-se anotadas (Quadro 18-1).

Duas das preparações herbais mais comuns discutidas na linha de aconselhamento e pelas pacientes em geral são a equinácea e a Erva de São João. O *Motherisk Program* está a conduzir actualmente um estudo prospectivo controlado sobre a utilização da Erva de São João durante a gravidez e a seguir as mães que utilizam a erva durante a amamentação.

O primeiro estudo prospectivo controlado acerca da segurança das ervas durante a gravidez foi completado com a utilização da equinácea. Fizeram parte do estudo um total de 206 mulheres que utilizaram produtos à base de equinácea durante a gravidez (112 utilizaram durante o primeiro trimestre). Deste coorte faziam parte mulheres com patologias semelhantes (doenças do tracto respiratório superior), expostas a agentes não-teratogénicos por idade materna, ingestão de álcool e tabagismo. Os resultados deste estudo demonstram que a

utilização da equinácea durante a organogênese não está associada ao risco elevado de grandes malformações.

Uma vez que a utilização da medicina herbal continua a aumentar, as pacientes recorrerão aos seus médicos para tirarem dúvidas acerca da segurança destes produtos. Além do nosso estudo recente sobre a utilização da equinácea, não há registo de outros estudos completos acerca da segurança durante a gravidez.

QUADRO 18-1

Equinácea: <i>E angustifolia</i> DC, <i>E purpurea</i> (L) Moench, <i>E pallida</i> (Nutt) Nutt, Asteráceas
Constituintes primários: carboidratos (polissacarídeos), glicoproteínas, amidos (alcamida), derivados do ácido cafeico (equinacósido, ácido chicórico, cinarina). Apesar das três espécies serem frequentemente consideradas idênticas, os constituintes químicos diferem entre si.
Ações farmacológicas primárias: Imunoestimulante, anti-inflamatória, anti-bacteriana, anti-vírico e antineoplásica.
Utilizações comuns: Infecções do tracto respiratório superior (gripes e constipações) e do tracto respiratório inferior.
Dosagem <ul style="list-style-type: none">• Erva seca: 1 g três vezes ao dia• Extracto líquido: 0,25 a 1,0 mL três vezes ao dia• Tintura: 1 a 2 mL três vezes ao dia
Efeitos adversos / toxicologia: Toxicidade não relatada
Precauções / contra-indicações: Os indivíduos com alergia conhecida à família do girassol (Asteráceas) deverão evitar a sua utilização. Utilizar com precaução em pacientes que sofrem de patologias sistémicas progressivas (tuberculose e esclerose múltipla) e autoimunes (diabetes mellitus, lúpus e artrite reumatóide).
Interações do fármaco: A acção imunoestimulante pressupõe precaução na presença de agentes imunossupressores.
Implicações durante a gravidez e lactação: Um estudo prospectivo controlado realizado pelo <i>Motherisk Program</i> e a análise de casos durante o primeiro trimestre (N=112) demonstram que a diferença na taxa de ocorrência de grandes malformações entre o grupo de estudo e o grupo de controle de doenças compatíveis não é estatisticamente significativo. Não foi estabelecida a segurança durante o período de lactação.

Adaptado com a permissão de Gallo et al.

As mulheres deverão discutir abertamente com os seus médicos a hipótese de potenciais efeitos adversos ou reprodutivos devido à utilização de ervas durante a gravidez.

Capítulo 19

A utilização de inibidores de ECA durante a gravidez: é seguro?

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma paciente grávida está a tomar enalapril para a terapêutica de hipertensão primária. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) são seguros durante a gravidez?

Resposta

As evidências sobre a existência de problemas provocados pelos IECA durante o primeiro trimestre da gravidez são tranquilizadoras. Contudo, há evidências de que provocam problemas renais graves e outros durante o segundo e terceiro trimestres. Estes fármacos deveriam ser evitados durante a gravidez.

A incidência de hipertensão crónica durante a gravidez varia de 0,5% a 3,0% dependendo da população estudada. Normalmente, a taxa de mortalidade e morbidade materna e perinatal não aumenta quando as pacientes têm hipertensão crónica moderada. No entanto, os riscos para a mãe e para o feto aumentam de forma dramática quando a gravidez se complica devido a hipertensão grave não controlada ou outros factores de risco, tais como idade avançada materna, hipertensão que dure há mais de 15 anos, diabetes e patologias renais, cardíacas e do tecido conjuntivo. Outras complicações relatadas devido à hipertensão não controlada durante a gravidez são morte materna, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e edema pulmonar; entre as complicações fetais comuns encontram-se restrição de crescimento intrauterino, ruptura da placenta e prematuridade, bem como os seus efeitos adversos.

Os IECA são excelentes agentes anti-hipertensivos com poucos efeitos secundários (Quadro 19-1). Estão a ser cada vez mais utilizados como terapêutica de primeira linha para hipertensão crónica em mulheres de idade reprodutora. São também utilizados na terapêutica de hipertensão renovascular, doenças autoimunes e diabetes mellitus nesta faixa etária. Uma vez que 50% das

gravidezes não são planejadas, algumas mulheres estão sujeitas a tomar IECA na altura da concepção.

QUADRO 19-1

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA

Agente	Nome de comercialização	Agente	Nome de comercialização
Benazepril	Lotensin	Captopril	Capoten
Cilazapril	Inhibace	Enalapril	Vasotec
Enalaprilato	Vasotec IV	Fosinopril	Monopril
Lisinopril	Prinivil, Zestril	Perindopril	Coversyl
Quinapril	Acupril	Ramipril	Altace

ESTUDOS EM ANIMAIS

Estudos realizados em ratas e coelhos que tomaram IECA durante a organogênese não demonstraram uma incidência elevada de grandes malformações na descendência. Contudo, os dados animais revelam mortalidade e morbidade elevadas nos fetos expostos aos IECA no útero. Tomou-se nota de diminuição de fluxo sanguíneo uteroplacentário, baixo peso de nascimento, hipotensão, parto prematuro e morte fetal. Um estudo prospectivo controlado com placebo em babuínos demonstrou um aumento significativo da morte fetal ou restrição do crescimento fetal (4 de 13) no grupo tratado com enalapril em comparação com nenhum exemplo de entre os indivíduos de controle.

TRANSFERÊNCIA PLACENTÁRIA

Os agentes captopril, enalapril e lisinopril mostraram que atravessam a placenta humana em quantidades farmacológicas significativas; outros IECA farão provavelmente o mesmo. Uma vez no feto, a maioria dos IECA são excretados pelos rins na forma activa (quando há produção de urina) e podem voltar a circular se ingeridos através do líquido amniótico.

EXPOSIÇÃO DURANTE O PRIMEIRO TRIMESTRE

A vigilância pós-venda no mercado da utilização de IECA durante primeiro trimestre de gravidez nos Estados Unidos, Canadá e Israel seguiu os resultados de 79 mulheres que tinham estado expostas aos IECA. De entre as 66 mulheres

expostas apenas durante o primeiro trimestre (< 14 semanas), ocorreram 48 nascimentos vivos (incluindo 2 partos de gêmeos), 15 abortos espontâneos e 5 abortos terapêuticos. De entre os 48 nascimentos vivos, foram registados 3 casos de restrição de crescimento intrauterino. Um dos casos implicava o parto de gêmeos com 36 semanas de gestação; os outros dois casos implicavam duas crianças de termo. Outra criança teve uma patência do canal arterial que exigiu uma ligadura cirúrgica aos 18 meses. A criança nasceu com 40 semanas de gestação e a mãe descontinuou a terapêutica com IECA às 7 semanas de gestação e fez terapêutica com digoxina ao longo da gravidez e com varfarina sódica nas primeiras 5 semanas seguido de heparina na restante gravidez. Nenhuma das crianças expostas aos IECA apenas durante o primeiro trimestre revelaram displasia tubular renal. De entre as 13 mães que continuaram a terapêutica com IECA para além das 14 semanas de gestação, registaram-se 13 nascimentos vivos com 1 grande malformação (displasia tubular renal).

Um estudo de monitorização dos receptores da *Michigan Medicaid* envolveu 86 recém-nascidos expostos ao captopril durante o primeiro trimestre. Quatro recém-nascidos (4,7%) tiveram grandes defeitos congénitos, incluindo uma anomalia cardiovascular, uma polidactilia, um defeito de redução de extremidade e uma hipospádia. Numa revisão realizada por Briggs et al., de entre 40 recém-nascidos expostos ao enalapril durante o primeiro trimestre, 4 (10%) tiveram grandes defeitos congénitos, incluindo 2 anomalias cardiovasculares e 1 polidactilia, e de entre os 15 recém-nascidos expostos ao lisinopril durante o primeiro trimestre, 2 (13,3%) tiveram grandes defeitos congénitos, incluindo 1 polidactilia.

Um estudo europeu reviu o resultado de gravidez de 22 mulheres tratadas com captopril e 9 mulheres tratadas com enalapril; 21 mulheres conceberam sob o efeito dos IECA e 15 continuaram a terapêutica até ao fim da gravidez. A maioria das mulheres (27 de 31) tiveram hipertensão crónica essencial e 3 ficaram proteinúricas antes da gravidez. Não foram relatadas malformações entre as 14 gravidezes expostas ao captopril durante o primeiro trimestre. No grupo do enalapril, ocorreram dois abortos espontâneos em duas mulheres expostas durante o primeiro trimestre, um às 7 semanas e outro às 11, ambos atribuídos a outras causas. Num terceiro caso, em que o enalapril foi iniciado às 24 semanas devido a terapêutica de glomerulopatia grave, ocorreu um parto com mortinascimento

após 2 semanas. Em seis casos em que mulheres estavam a tomar enalapril na altura da concepção, quatro descontinuaram a terapêutica às 7 semanas, uma descontinuou às 28 semanas e uma continuou até ao fim da gravidez (40 semanas). Em resultado, duas crianças nasceram pequenas para o tempo (uma exposta durante toda a gravidez e outra exposta apenas no primeiro trimestre). Não foram mencionadas outras anomalias.

EXPOSIÇÃO DURANTE O SEGUNDO E TERCEIRO TRIMESTRES

Ao contrário do que acontecia na exposição aos IECA durante o primeiro trimestre, a exposição no segundo e terceiro trimestres revela-se fetotóxica, provocando hipocalvaria fetal e defeitos renais. A causa destes defeitos parece estar relacionada com hipotensão fetal e fluxo sanguíneo renal reduzido. A anúria associada a oligohidrâmnios pode dar origem a contracções dos membros do feto, anomalias crânio-faciais e hipoplasia pulmonar. Observou-se restrição de crescimento intrauterino, prematuridade, persistência da patência do canal arterial, hipotensão neonatal grave, anúria neonatal e morte fetal ou neonatal decorrentes da utilização deste fármaco.

As crianças afectadas pela utilização de IECA durante a gravidez provêm de mães com hipertensão de variadas etiologias. Apesar da hipertensão materna poder dar origem a oligohidrâmnios, restrição do crescimento fetal e sofrimento fetal, a evolução de oligohidrâmnios seguida do parto de uma criança anúrica e hipotensiva não foi descrita como uma das complicações da hipertensão materna e é, provavelmente, induzida por fármacos. Existem casos clínicos de desaparecimento de oligohidrâmnios após a descontinuação da toma de IECA e o efeito da enzima de conversão da angiotensina em recém-nascidos expostos foi completamente mitigado e normalizado apenas após a remoção por diálise do fármaco excretado por via renal.

Existem vários casos relatados de oligohidrâmnios, hipocalvária fetal, danos renais fetais e morte fetal associados à utilização de IECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. Registaram-se vinte e nove casos de insuficiência renal perinatal associados à utilização materna de IECA na *Federal Drug Administration*, nos Estados Unidos, em 1991.

Num resumo realizado em 1991 sobre 85 gravidezes, durante as quais as mulheres foram expostas a IECA, foram relatadas 11 mortes (taxa de mortalidade

perinatal de 13%), nomeadamente 6 mortinascimentos e 5 mortes neonatais. Com base nos dados epidemiológicos limitados, estima-se que a taxa de morbidade decorrente da exposição a IECA no segundo e terceiro trimestres de gravidez seja tão alta quanto 10% ou 20%). Outro artigo publicado em 1998 acerca do resultado de gravidez em 20 casos prospectivos e sobre a revisão de 85 casos concluiu que as taxas de anomalias relatadas eram mais baixas em séries maiores.

Algumas mulheres que sofrem de hipertensão grave não-controlada têm de tomar IECA durante a gravidez. Estudos de pequenas séries de 10 pacientes com hipertensão grave não controlável medicamente demonstraram que uma dose baixa de captopril melhora o bem-estar materno sem comprometer o feto ou recém-nascido. Contudo, a amostra de tamanho reduzido não conseguiu detectar um risco de 5% a 10% de morbidade ou mortalidade fetal. Casos clínicos sobre a utilização de inibidores dos receptores da angiotensina II durante a gravidez demonstram efeitos fetais semelhantes àqueles observados nos IECA.

CONCLUSÃO

Não se aconselha a prescrição de IECA a mulheres grávidas. Apesar de não haver provas suficientes para garantir que os IECA são seguros se utilizados no primeiro trimestre, estes não se apresentam como grandes teratogéneos. Se as mulheres tiverem de receber terapêutica com IECA durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez, é necessária uma monitorização de perto com séries de ecografias para controle do volume do líquido amniótico e do crescimento fetal. Apesar de se ter observado a reversão de oligohidrâmnios com a descontinuação dos IECA, é de lembrar que por vezes a oligohidrâmnios não aparece até que um feto tenha sofrido danos irreversíveis. Deve monitorizar-se de perto a função renal e a tensão arterial nos recém-nascidos expostos a IECA no útero.

Capítulo 20

Exposição prolongada aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina durante a gravidez. Possível reversão da toxicidade fetal

Dr. Alom Shrim

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Li numa actualização do *Motherisk* que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) são contra-indicados durante a gravidez. No entanto, muitas mulheres não sabem que estão grávidas durante bastante tempo após a concepção. Uma das minhas pacientes estava a tomar inibidores da ECA durante 3 ou 4 meses enquanto estava grávida. Como é que hei-de aconselhá-la?

Resposta

Os efeitos nocivos que os inibidores da ECA têm nos fetos apenas foram observados após exposição durante o segundo e terceiro trimestres e foram maioritariamente secundários a danos renais. Estes efeitos podem ser reversíveis, como é descrito nesta actualização do *Motherisk*.

Os inibidores da ECA são fármacos de primeira linha na terapêutica da hipertensão e de patologias renais e cardíacas. Os investigadores relatam de forma consistente toxicidade fetal após exposição materna a inibidores da ECA no final da gravidez. Os efeitos adversos incluem displasia renal fetal, oligohidrâmnios, retardamento do crescimento intrauterino, hipoplasia craniana, patência do canal arterial, hipoplasia pulmonar e deformidades das extremidades. Cerca de metade das gravidezes não são planeadas, por isso os médicos deveriam estar preparados para dar informações precisas e aconselhar as mulheres que tomam inibidores da ECA durante a gravidez. Pensou-se que poderia ser útil apresentar um caso com sinais de toxicidade fetal por inibidores da ECA detectado por ecografia, que teve um resultado favorável após descontinuação do inibidor da ECA.

CASO

Uma mulher de 28 anos, grávida pela segunda vez de 25,5 semanas, deu entrada no Mount Sinai Hospital em Toronto, Ontario, para realizar testes. O seu historial médico incluía patologia renal crónica e hipertensão secundária a doença mista do tecido conjuntivo. A paciente estava a tomar, diariamente, 60 mg de nifedipina, 50 mg de atenolol, 200 mg de hidroxicloroquina e 50 mg de ramipril.

A gravidez actual foi diagnosticada apenas 3 semanas antes do internamento. A ecografia realizada demonstrou biometria fetal consistente com um feto de 22 semanas de gestação. A anatomia fetal era normal, mas denotou-se oligohidrâmnios grave. De resto, a gravidez não aparentava complicações. Com os resultados da ecografia, descontinuou-se o ramipril e aumentou-se a dose de atenolol.

Três semanas mais tarde, uma ecografia detalhada revelou que o volume do líquido amniótico voltara ao normal com um índice de 15,3. A anatomia fetal estava normal, com excepção do cordão umbilical de duas artérias. Observaram-se os movimentos adequados do corpo e respiração fetal. Os resultados do Doppler realizados à artéria umbilical e à artéria cerebral média estavam normais. O peso fetal estimado estava no percentil 15 para as 25 semanas de gestação. Não se denotou mais nenhuma deterioração na condição do feto, mas na 30ª semana de gestação, a paciente foi submetida a uma cesariana devido ao agravamento da hipertensão e da função renal.

A paciente deu à luz uma criança do sexo feminino com 880 g, com índices de Apgar de 8 e 9 no 1º e no 5º minuto de idade, respectivamente. Devido ao agravamento das dificuldades respiratórias, a criança foi intubada aos 90 minutos de idade e recebeu duas doses de tensioactivos (surfactantes). Recebeu ventilação durante 6 dias e precisou de pressão positiva contínua das vias aéreas durante 14 dias. Desenvolveu icterícia fisiológica branda com nível máximo de bilirrubina de 197 mmol/L no 8º dia. Os resultados de uma ecografia à cabeça apresentavam-se normais. Estava a exceder 4 a 6 ml/kg de urina por hora desde o 1º dia. Os testes à função renal demonstraram uns níveis iniciais elevados de forma anormal que acabaram por voltar ao normal nas primeiras 48 horas. Os níveis de creatinina eram de 188, 148, 112, 72 e 58 mmol/L, o nível de ureia era de 12,2, 17,4, 15,6, 7,3 e 5,8 mmol/L nas 24, 36, 48, 60 e 120 horas de idade, respectivamente.

MECANISMO

Estudos realizados em animais demonstraram uma grande incidência de mortes fetais e mortinascimentos devido à utilização de inibidores da ECA durante a gravidez. Os resultados fetais nocivos, nomeadamente oligohidrâmnios, restrição do crescimento intrauterino, hipoplasia craniana, patência do canal arterial, hipoplasia pulmonar relacionada com oligohidrâmnios e deformidades das extremidades, resultam de dois mecanismos: danos nos rins fetais e uma

diminuição da corrente sanguínea no útero que conduzem a uma diminuição de oxigénio para o feto. Estas patologias são secundárias aos efeitos directos que um inibidor da ECA tem no sistema renina-angiotensina do feto.

EPIDEMIOLOGIA

As evidências epidemiológicas relativamente à toxicidade fetal provocada por inibidores da ECA baseiam-se maioritariamente em casos clínicos e estudos de casos. É importante salientar que não foram observados quaisquer efeitos teratogénicos em casos de crianças expostas a inibidores da ECA (nomeadamente captopril e enalapril) apenas durante o primeiro trimestre. Contrariamente, torna-se preocupante quando a utilização de inibidores da ECA prolonga-se para o segundo e terceiro trimestres. Esta preocupação aumenta com a publicação frequente de resultados fetais graves.

A taxa exacta de resultados fetais ou neonatais adversos graves apenas podem ser estimados na ausência de estudos coórticos. O efeito confundidor da patologia materna pode ser um obstáculo na estimativa do efeito que os inibidores da ECA têm no feto. Tal como foi relatado no caso aqui apresentado, a hipertensão tratada com inibidores da ECA pode ter origem em diversas causas, incluindo em muitas patologias maternas graves, tais como lupus eritematoso e transplante renal. As próprias condições subjacentes podem contribuir para os resultados fetais adversos. Apesar dos dados serem limitados, não parece haver um grande risco teratogénico para mulheres expostas a inibidores da ECA durante a concepção.

A *U. S. Food and Drug Administration* recomenda a descontinuação da utilização dos inibidores da ECA antes do segundo trimestre devido aos efeitos observados tanto em seres humanos como animais. Contudo, como demonstrado no nosso caso, o resultado neonatal pobre após exposição prolongada aos inibidores da ECA não é inevitável, e o efeito da exposição pré-natal a longo-prazo aos inibidores da ECA podem ser reversíveis.

Capítulo 21

Heparinas de baixo peso molecular durante a gravidez

Dr.^a Ariel Many, MHA (Master of Health Administration)

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Há uns anos tive uma embolia pulmonar. O meu médico prescreveu-me dalteparina nesta gravidez apesar de, na gravidez anterior, ter recebido injeções de heparina subcutânea três vezes ao dia. A dalteparina é o mesmo que heparina?

Resposta

Com base nas melhores evidências disponíveis da maioria das pequenas séries de casos prospectivos, nos relatórios retrospectivos e nos estudos de perfusão placentária, as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), tal como a dalteparina, são uma alternativa segura e conveniente às heparinas durante a gravidez, tanto para a mãe como para os fetos.

As heparinas de baixo peso molecular têm cadeias polissacarídeas mais curtas e um peso molecular mais baixo do que a heparina não fraccionada. As heparinas de baixo peso molecular são utilizadas de forma vasta, principalmente para trombopprofilaxia. Os agentes são a dalteparina (Fragmin), a enoxaparina (Lovenox), a certoparina e outras preparações menos conhecidas. As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas das HBPM diferem substancialmente das características da heparina não fraccionada.

Em clínica geral, considera-se que as HBPM são mais fáceis e convenientes de utilizar, tanto para os pacientes como para os médicos, do que a heparina não fraccionada. Esta preferência deve-se à sua longa meia-vida e aos poucos efeitos secundários. Além disso, não há uma necessidade de monitorização frequente do tempo de tromboplastina parcial.

INDICAÇÕES DURANTE A GRAVIDEZ

Existem várias indicações para a terapêutica de anticoagulação durante a gravidez. A gravidez e o período pós-parto são especialmente trombogênicos. Sempre que uma patologia requer anticoagulação (como por exemplo, um evento tromboembólico recente ou corrente), a terapêutica em grávidas será a mesma que em pacientes não grávidas. Torna-se exceção para a trombotrombolitica em pacientes com próteses de válvula cardíaca. Vários relatórios, incluindo um da *U. S. Food and Drug Administration*, não recomendam a utilização de HBPM para estas pacientes durante a gravidez. Recomenda-se apenas a utilização de heparina (a varfarina é teratogénica). Ainda não foi determinado o motivo por que as HBPM são menos eficazes em pacientes com esta condição.

INDICAÇÕES ESPECÍFICAS DA GRAVIDEZ

A síndrome antifosfolípídica (SAF) está associada a resultados de gravidez adversos. Alguns ensaios controlados sugerem que uma combinação de heparina com ácido acetilsalicílico (AAS) melhora os resultados de gravidez em mulheres com SAF.

Nos últimos anos, muitos relatórios têm observado uma associação entre várias trombofilias e resultados de gravidez adversos, tais como pré-eclampsia, descolamento prematuro da placenta (*abruptio placentae*), restrição do crescimento intrauterino, abortos recorrentes e morte fetal. Apenas alguns dados sólidos muito limitados apoiam a utilização de HBPM em mulheres com resultados de gravidez adversos anteriores e trombotromboliticas. No entanto, é relativamente comum oferecer terapêutica de anticoagulação a estas mulheres. Um artigo recente defendeu que, em mulheres com histórico de perda de gravidez e trombotrombolitica (nomeadamente de factor V de Leiden e mutação da protrombina), a administração de HBPM em vez de AAS melhora o resultado de gravidez. Este novo relatório pode aumentar ainda mais a utilização de HBPM em mulheres que tiveram resultados de gravidez adversos prévios.

DOSAGEM E MONITORIZAÇÃO

Em diversos relatórios, as doses de dalteparina variavam de 2500 a 20 000 unidades em uma ou duas injeções subcutâneas (SC) diárias. Para a enoxaparina, as doses variavam de 20 a 120 mg/dia, divididas em uma ou duas injeções SC diárias.

Não há como comparar as equivalências de dosagem entre as diversas HBPM unidade por unidade, por farmacocinética ou por bioactividade. Os testes aos níveis de anti-Xa permitirão aos médicos monitorizar os níveis de HBPM 3 a 4 horas após administração. A importância e a frequência óptima da monitorização dos níveis de anti-Xa durante a terapêutica com HBPM ainda são questões de debate.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Os efeitos mais comuns da heparina são hemorragia, osteoporose e trombocitopenia induzida por heparina. As HBPM tem interações mais fracas com as plaquetas e não têm um efeito tão inibidor de formação óssea quanto a heparina não fraccionada. Além disso, têm uma biodisponibilidade maior após administração SC, uma meia-vida maior e estão menos ligadas às proteínas plasmáticas. Todos estes factores tornam as HBPM menos prováveis de provocar efeitos secundários do que a heparina. Observam-se menos casos de osteoporose com a terapêutica com HBPM. Um estudo recente não revelou diferenças na densidade óssea até ao fim da gravidez entre mulheres tratadas e não tratadas com HBPM. A trombocitopenia induzida por heparina ocorre raramente devido à utilização de HBPM.

A irritação de pele no local da injeção foi relatado como efeito secundário comum. Este efeito não deverá ser motivo de cessação da terapêutica.

TRANSFERÊNCIA PARA O FETO E LEITE

Um estudo experimental *in vitro* realizado pelo *Motherisk* demonstrou que as HBPM não atravessam a placenta. Um relatório clínico, em que se injectou HBPM pouco antes da interrupção tardia de uma gravidez, demonstrou que foram encontrados níveis anti-Xa nas mulheres mas não nos fetos, o que indica que as HBPM não atravessaram a placenta. Não se verificou teratogenicidade ou efeitos fetais adversos específicos em estudos prospectivos. É de relevar que as HBPM são classificadas pela *Food and Drug Administration* como gravidez de categoria B (sem evidências de efeitos adversos em seres humanos). A concentração de HBPM foi muito baixa, mais de 10 vezes inferior àquela encontrada no soro materno, e assim não foi considerada clinicamente significativa. As mulheres tratadas com HBPM podem amamentar com segurança.

Capítulo 22

Beber álcool durante a amamentação: será prejudicial para o meu bebê?

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Myla Moretti, MSc

Pergunta

Recentemente dei à luz uma criança saudável e de termo, e agora estou a amamentar exclusivamente. Abstive-me de ingerir álcool durante toda a gravidez e agora estou a pensar se o consumo de álcool será prejudicial para o meu bebé.

Resposta

As mães lactantes que optam por ingerir álcool no período pós-parto devem elaborar cuidadosamente um plano de amamentação que passe pelo armazenamento de leite antes da ingestão de álcool e pela sua eliminação completa do leite materno após a ingestão. O *Motherisk* criou um algoritmo para estimar o tempo de eliminação do álcool do leite materno.

As vastas evidências indicam que ingerir álcool durante a gravidez representa um risco grave para as crianças ainda por nascer e que pode ser evitado. Contudo, os riscos decorrentes da ingestão de álcool durante a amamentação não estão bem definidos. Actualmente, ainda há médicos, enfermeiros, consultores de aleitamento, familiares e amigos que asseguram às mães não haver problemas em beber, apesar de nunca ter sido estabelecido um nível aceitável de álcool no leite materno.

O álcool ingerido pela mãe passa facilmente para o leite materno em concentrações semelhantes àsquelas encontradas na corrente sanguínea. Na verdade, uma criança lactente apenas está exposta a uma fracção do álcool ingerido pela mãe, mas as crianças anulam a toxicidade do álcool nas primeiras semanas de vida apenas em metade da taxa dos adultos.

Foram relatados diversos efeitos adversos potenciais ou comprovados do álcool em crianças lactentes, mesmo após exposição a níveis moderados apenas:

desenvolvimento motor insuficiente, alterações nos padrões de sono, diminuição da ingestão de leite e risco de hipoglicemia. Além disso, a ingestão de grandes quantidades de álcool pode afectar o fluxo de leite das mulheres lactantes.

Existem relatórios de que a cerveja ajuda na produção de leite e que as crianças preferem o leite materno com sabor a álcool. Apesar da cerveja aumentar a produção de leite materno e do álcool realçar o seu sabor, as evidências indicam que a presença de álcool no leite materno tem um efeito global de diminuir a ingestão de leite pela criança em 23%. O mecanismo subjacente a esta redução é desconhecido.

Por agora não existem benefícios conhecidos decorrentes da exposição de crianças lactentes ao álcool. Apesar da ingestão ocasional de álcool durante o aleitamento não ter sido considerada claramente prejudicial para as crianças, a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos não foi posta de parte. Contudo, a ingestão de álcool ocasional não justifica a descontinuação da amamentação, uma vez que os benefícios desta são extensos e reconhecidos de forma positiva. Até que se estabeleça um nível de álcool seguro no leite materno, não se deve amamentar. Deste modo, as mães devem atrasar a amamentação das crianças até que o álcool seja completamente removido do leite materno.

As linhas de orientação anteriores para determinar o tempo necessário para eliminar o álcool do leite materno eram estimativas inexactas baseadas no número de bebidas ingeridas. Além disso, ao ter-se em conta o peso da mãe, que afecta a concentração leite-álcool, pode determinar-se uma estimativa mais precisa de quanto tempo uma mãe lactante deve atrasar a amamentação.

A partir do modelo farmacocinético, a equipa do *Motherisk* organizou um algoritmo para ajudar as mães lactantes e os seus médicos a determinar o tempo de eliminação completa do álcool do leite materno (Quadro 22-1). O tempo deve ser calculado a partir do início da ingestão da bebida.

Uma vez que a eliminação do álcool segue a cinética de ordem zero, beber água, repousar ou “bombear e eliminar” o leite materno não acelera o processo. Ao contrário da urina, que armazena substâncias na bexiga, o álcool não fica retido no leite materno, mas é constantemente removido à medida que regressa à corrente sanguínea.

As mães que optam por ingerir álcool durante a amamentação devem ter em atenção os efeitos documentados nas crianças lactentes. A elaboração cuidadosa

de um plano de amamentação e aguardar pela remoção completa do álcool do leite materno pode assegurar que as crianças não sejam expostas ao álcool.

QUADRO 22-1

TEMPO DE REMOÇÃO DO ÁLCOOL DO LEITE MATERNO, DESDE A INGESTÃO DA BEBIDA, PARA MULHERES DE DIFERENTES PESOS: PARTINDO DO PRINCÍPIO QUE O METABOLISMO DO ÁLCOOL É CONSTANTE EM 15 MG/DL E DE UMA ALTURA MÉDIA DA MULHER (1,62 M [5'4''])

Peso da Mãe (IB) Kg	Nr. de bebidas* (horas: minutos)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
40,8 (90)	2:50	5:40	8:30	11:20	14:10	17:00	19:51	22:41				
43,1 (95)	2:46	5:32	8:19	11:05	13:52	16:38	19:25	22:11				
45,4 (100)	2:42	5:25	8:08	10:51	13:34	16:17	19:00	21:43				
47,6 (105)	2:39	5:19	7:58	10:38	13:18	15:57	18:37	21:16	23:56			
49,9 (110)	2:36	5:12	7:49	10:25	13:01	15:38	18:14	20:50	23:27			
52,2 (115)	2:33	5:06	7:39	10:12	12:46	15:19	17:52	20:25	22:59			
54,4 (120)	2:30	5:00	7:30	10:00	12:31	15:01	17:31	20:01	22:32			
56,7 (125)	2:27	4:54	7:22	9:49	12:16	14:44	17:11	19:38	22:06			
59,0 (130)	2:24	4:49	7:13	9:38	12:03	14:27	16:52	19:16	21:41			
61,2 (135)	2:21	4:43	7:05	9:27	11:49	14:11	16:33	18:55	21:17	23:39		
63,5 (140)	2:19	4:38	6:58	9:17	11:37	13:56	16:15	18:35	20:54	23:14		
65,8 (145)	2:16	4:33	6:50	9:07	11:24	13:41	15:58	18:15	20:32	22:49		
68,0 (150)	2:14	4:29	6:43	8:58	11:12	13:27	15:41	17:56	20:10	22:25		
70,3 (155)	2:12	4:24	6:36	8:48	11:01	13:13	15:25	17:37	19:49	22:02		
72,6 (160)	2:10	4:20	6:30	8:40	10:50	13:00	15:10	17:20	19:30	21:40	23:50	
74,8 (165)	2:07	4:15	6:23	8:31	10:39	12:47	14:54	17:02	19:10	21:18	23:50	
77,1 (170)	2:05	4:11	6:17	8:23	10:28	12:34	14:40	16:46	18:51	20:57	23:03	
79,3 (175)	2:03	4:07	6:11	8:14	10:18	12:22	14:26	16:29	18:33	20:37	22:40	
81,6 (180)	2:01	4:03	6:05	8:07	10:08	12:10	14:12	16:14	18:15	20:17	22:19	
83,9 (185)	1:59	3:59	5:59	7:59	9:59	11:59	13:59	15:59	17:58	19:58	21:58	23:58
86,2 (190)	1:58	3:56	5:54	7:52	9:50	11:48	13:46	15:44	17:42	19:40	21:38	23:36
88,5 (195)	1:56	3:52	5:48	7:44	9:41	11:37	13:33	15:29	17:26	19:22	21:18	23:14
90,7 (200)	1:54	3:49	5:43	7:38	9:32	11:27	13:21	15:16	17:10	19:05	20:59	22:54
93,0 (205)	1:52	3:45	5:38	7:31	9:24	11:17	13:09	15:02	16:55	18:48	20:41	22:34
95,3 (210)	1:51	3:42	5:33	7:24	9:16	11:07	12:58	14:49	16:41	18:32	20:23	22:14

* 1 bebida = 340 g (12 oz) de 5% de cerveja ou 141,75 g (5 oz) de 11% de vinho ou 42,53 g (1,5 oz) de 40% de licor

Exemplo nr. 1: Para uma mulher de 40,8 kg (90 lb) que ingeriu três bebidas em uma hora, são necessárias 8 horas e 30 minutos para que o álcool seja removido do leite materno, mas para uma mulher de 95,3 kg (210 lb) que ingira a mesma quantidade de álcool, são necessárias 5 horas e 33 minutos.

Exemplo nr. 2: Para uma mulher de 63,5 kg (140 lb) que beba quatro cervejas, começando às 20h, seriam necessárias 9 horas e 17 minutos para que o álcool seja removido do leite materno (ou seja, até às 5h17).

Capítulo 23

Suplementos de multivitaminas para grávidas: novas perspectivas

Dr. Alejandro A. Nava-Ocampo

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes planeia engravidar e começou a tomar suplementos de multivitaminas. Está a ter desconforto gástrico. Quais são as alternativas?

Resposta

Normalmente, o desconforto gástrico está relacionado com a ingestão de ferro, deste modo as mulheres podem tomar suplementos com menos ferro. As grávidas necessitam de 0,4 a 1,0 mg de ácido fólico por dia. Se tiverem histórico familiar de defeitos do tubo neural (DTN), diabetes mellitus dependente de insulina ou epilepsia ou estiverem a tomar ácido valpróico, carbamazepina ou antifolatos (como por exemplo, sulfonamidas), encontram-se em risco intermédio a elevado de terem crianças com DTN e necessitam de 4,0 a 5,0 mg de ácido fólico por dia.

As multivitaminas pré-natais são recomendadas antes e durante a gravidez para prevenção de anemia deficiente em ferro e DTN. Está disponível um leque de suplementos pré-natais e a maioria cumpre a dieta exigida para grávidas.

Algumas pacientes têm uma tolerância muito baixa ao ferro devido aos enjoos matinais, que afectam 50% a 80% das grávidas. Um novo suplemento multivitamínico pré-natal de duas vezes ao dia (PregVit) pode ser uma alternativa adequada para mulheres que não toleram os efeitos secundários do ferro em doses elevadas. O comprimido matinal contém 35 mg de ferro, quase menos 50% do que a maioria das multivitaminas pré-natais. O comprimido da noite contém cálcio para que não interfira com a absorção do ferro, motivo pela qual a dose baixa de ferro é adequada. Um estudo recente conduzido pelo programa *Motherisk* demonstrou que as pacientes que tomavam o PregVit absorviam

quantidades semelhantes de ferro que com outro suplemento pré-natal muito utilizado.

Ainda hoje, após a fortificação da farinha com folato, cerca de metade das mulheres canadianas apresentam níveis de folato abaixo dos 900 nM de protecção e desta maneira correm o risco elevado de terem crianças com DTN. Os suplementos de ácido fólico são especialmente importantes antes do encerramento do tubo neural, aproximadamente aos 28 dias de gestação (o ferro torna-se mais importante durante o segundo e terceiro trimestres). O ácido fólico também pode ser benéfico ao longo do primeiro trimestre para a prevenção de outras malformações.

As mulheres que têm históricos de DTN, diabetes mellitus dependente de insulina ou epilepsia ou estiverem a tomar ácido valpróico, carbamazepina ou antifolatos (como por exemplo, sulfonamidas), encontram-se em risco intermédio a elevado de terem crianças com DTN. Estas mulheres necessitam de 4 a 5 mg de ácido fólico por dia ainda antes da gravidez.

Foram relatadas descobertas novas e potencialmente importantes numa análise a todos os estudos publicados relativos ao nível de dosagem do ácido fólico. Os resultados demonstraram que para alcançar a concentração de soro necessária de 900 nM, são precisos 5 mg de ácido fólico por dia. Esta dose, melhor do que a recomendada anteriormente de 0,4 a 1,0 mg, pode prevenir 85% dos DTN dependentes de folato. A principal preocupação com esta dose elevada de ácido fólico é que pode disfarçar anemia perniciosa deficiente em vitamina B12. Uma recomendação geral para aumentar a suplementação de folato deve aguardar por uma análise profunda dos efeitos da baixa fortificação de folato instituída nos Estados Unidos e no Canadá de 1997 a 1998.

As multivitaminas pré-natais contêm ferro e cálcio, ambos potentes inibidores da absorção de levotiroxina. Um estudo recente descobriu que as doses de levotiroxina não necessitam de ser modificadas se se tomar multivitaminas pré-natais 4 horas após a ingestão de levotiroxina. A ingestão concomitante de ferro provoca decréscimos marcados na biodisponibilidade de uma variedade de fármacos. O maior mecanismo destas interações de fármacos é a formação de complexos de fármacos de ferro.

Finalmente, estudos recentes sugerem que a suplementação de multivitaminas pré-natais podem prevenir outras malformações, nomeadamente cardíacas, das extremidades e no sistema nervoso central (SNC).

Capítulo 24

Ácido fólico e defeitos do tubo neural: finalmente boas notícias!

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

No ano passado li que o Canadá seguiu o exemplo dos Estados Unidos em fortificar a farinha com ácido fólico para prevenção de defeitos do tubo neural (DTN). Já se sabe se esta estratégia está a dar resultado?

Resposta

No Canadá, a farinha é fortificada com ácido fólico a um nível de 0,15 mg/100 g. Apesar de ter sido estabelecida uma data obrigatória para 1 de Novembro de 1998 caso nem todas as empresas implementassem a mudança a 1 de Janeiro de 1998 ou antes. Números recentes dos Estados Unidos, onde o prazo para a fortificação era de Janeiro de 1998, demonstram que em Março de 1999 os níveis médios de folato na farinha aumentaram para o dobro, diminuindo substancialmente o risco de DTN.

Dois estudos extensos, controlados, duplamente cegos e randomizados documentaram o efeito dos suplementos de ácido fólico antes da gravidez na prevenção de DTN. Em média, as mulheres canadianas consomem 200 mg/dia de ácido fólico e são necessários 400 mg/dia para prevenir um primeiro DTN. Uma vez que o tubo neural funde-se no primeiro mês de gravidez, a ingestão de suplementos de ácido fólico depois disso (por exemplo, aos dois ou três meses de gestação) não previne os DTN. Dado que pelo menos metade das gravidezes não são planeadas, provavelmente muitas mulheres descobrem que conceberam tarde demais para realizar uma intervenção terapêutica com ácido fólico. Por este motivo, a única solução eficaz para prevenção de DTN, que são prevenidos com ácido fólico, é fortificando um alimento básico comum.

Em Janeiro de 1998, a *U.S. Food and Drug Administration* colocou em vigor um novo regulamento que obrigava a adicionar 140 mg de ácido fólico por cada 100 g de farinha (além de outras vitaminas já adicionadas). Pensava-se que este

nível de fortificação viria a aumentar a ingestão média de ácido fólico por parte das mulheres em 80 a 100 mg/dia. Os investigadores reconheceram que este nível poderá não ser suficientemente elevado para prevenir todos os casos de DTN preventivos. Em Maio de 1999, Jacques e associados relataram os efeitos desta fortificação, registados em Março de 1999, através do seguimento de pacientes no *Estudo Framingham Heart*.

Nos indivíduos que não tomaram suplementos vitamínicos, as concentrações séricas de ácido fólico aumentaram de 4,6 para 10,0 ng/mL (de 11 para 23 nmol/L) ($P < ,001$) entre a verificação de pré e pós fortificação. A prevalência das baixas concentrações de folato (< 3 ng/mL) diminuíram de 22% para 1,7% ($P < ,001$).

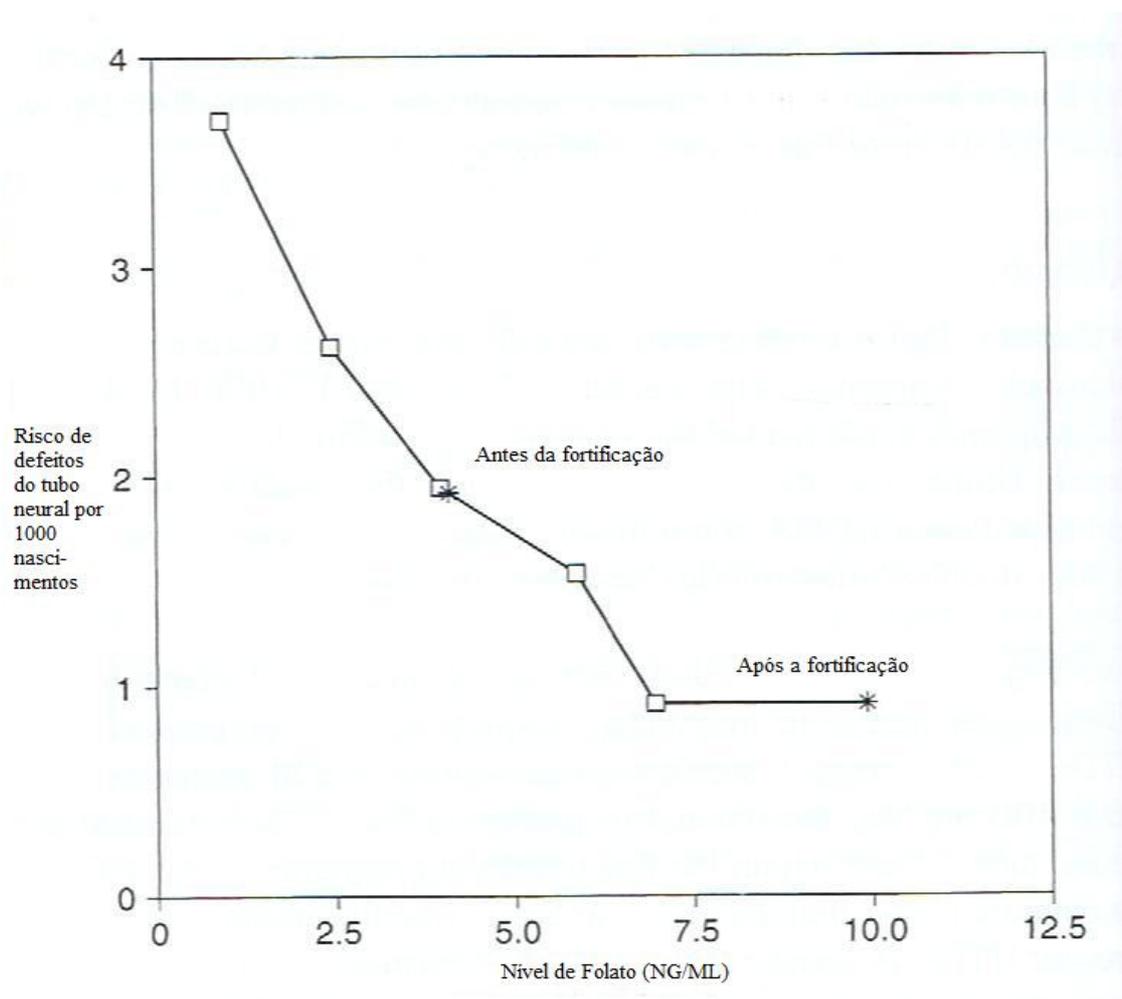


IMAGEM 24-1 **Relação entre o nível de folato sérico e o risco de defeitos do tubo neural (DTN):** Nos Estados Unidos, o aumento dos níveis de folato diminuiu o risco de DTN para mais de metade. (Adaptado de Daly LE, Kirke PM, Molloy A, et al. Níveis de folatos e defeitos do tubo

neural: implicações para prevenção. JAMA 1995; 274: 1698-1702. Com dados adicionais de Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. O efeito da fortificação de ácido fólico no folato plasmático e concentrações totais de homocisteína. N Engl J Med 1999;340:1449-1454)

De modo a colocar estes resultados importantes no contexto de risco para DTN, procedeu-se a uma revisão da curva de resposta-concentração do folato sérico com o risco de DTN por cada 1000 nascimentos, estabelecidos por Daly et al.. Com base nesta curva, o risco de DTN teria sofrido um decréscimo de 2 para 0,9 casos por cada 1000 nascimentos (Quadro 24-1). No Canadá, significaria uma redução de 800 para 360 casos por ano, apesar de ser necessária atenção ao extrapolar os resultados irlandeses para os norte-americanos uma vez que a população norte-americana é mais heterogénea em relação às origens raciais.

Devemos aguardar novos dados estatísticos sobre as modificações nas concentrações de folato sérico após a fortificação no Canadá. Espera-se uma diminuição de 30% a 40% dos casos de DTN mesmo com o nível de fortificação relativamente baixo.

Capítulo 25

Segurança do gadolínio durante a gravidez

Dr. Facundo Garcia-Bournissen

Dr. Alon Shrim

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Disseram a uma paciente grávida, que se submeteu a uma ressonância magnética (RM) devido ao abdómen agudo, que os agentes de contraste na ressonância magnética (isto é, os agentes de contraste com base em gadolínio) são contra-indicados durante a gravidez. Quais os riscos para o bebé?

Resposta

As recomendações e práticas de radiologia actuais desencorajam a utilização de agentes de contraste com base em gadolínio durante a gravidez uma vez que ainda não foi comprovada a sua segurança para o feto. Contudo, de acordo com os tópicos da Sociedade Europeia de Radiologia e com base nas evidências disponíveis, a utilização dos agentes de contraste com base em gadolínio parece ser segura durante a gravidez. Deverá considerar-se a utilização do gadolínio se o estudo diagnóstico for importante para a saúde da mãe.

A RM é considerada segura durante a gravidez, dado que a energia magnética não representa perigo para o feto em desenvolvimento.

Por outro lado, a maioria dos técnicos de radiologia considera que os agentes de contraste com base em gadolínio para a RM (exemplo: gadopentetato, gadodiamida, gadolínio DTPA e gadoterato de meglumina) são relativa ou absolutamente contra-indicados durante a gravidez; a *Food and Drug Administration* não recomenda estes agentes paramagnéticos porque atravessam a placenta e os seus efeitos a longo-prazo são desconhecidos. As pacientes grávidas devem consultar os obstetras antes de se submeterem a uma RM.

Os agentes de contraste com base em gadolínio são excretados quase exclusivamente pelos rins através da filtração glomerular. O volume de

distribuição é igual ao volume de água extracelular e uma ligação às proteínas plasmáticas é desprezível. Estes agentes têm um índice de segurança muito elevado em seres humanos.

Apesar de não se ter realizado estudos a longo-prazo em animais para avaliação do potencial carcinogénico dos agentes de contraste com base em gadolínio, não se observaram efeitos carcinogénicos ou mutagénicos ou outros efeitos teratogénicos ou a longo-prazo em ratos expostos a agentes de contraste com base em gadolínio no útero. Fêmeas de rato grávidas expostas a RM com e sem gadolínio não apresentaram diferenças no tamanho da ninhada, no número de descendentes vivos, peso fetal, morfologia ou desenvolvimento em comparação com animais de controle não expostos.

Detectou-se agentes de contraste com base em gadolínio na placenta de animais e seres humanos. Em mulheres durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, a ingestão de agentes de contraste com base em gadolínio pela placenta foi suficiente para a RM. Observou-se também em animais, e ocasionalmente em seres humanos, que estes agentes atravessam a placenta e vão para a circulação fetal, sendo excretados pelos rins fetais, surgindo na bexiga fetal apenas uns minutos após administração na mãe. Pensa-se que os agentes de contraste com base em gadolínio se espalham a partir do feto para mãe, devido à elevada taxa de remoção observada em fetos de ratas.

EXPOSIÇÃO INADVERTIDA

A exposição humana inadvertida durante o primeiro trimestre de gravidez não foi associada a efeitos adversos no feto. Os relatórios sobre a utilização de agentes de contraste com base em gadolínio durante o segundo ou terceiro trimestre não são raros, sublinhando a utilidade destes agentes no diagnóstico de diversas patologias. Não foi documentado nenhum efeito prejudicial para o feto nestas circunstâncias.

LINHAS DE ORIENTAÇÃO

A Sociedade Europeia de Radiologia publicou uma linha de orientação sobre a utilização de gadolínio durante a gravidez. A conclusão foi que provavelmente o gadolínio é seguro durante a gravidez, dado que não se espera que as quantidades excessivas atravessem a placenta ou que sejam tóxicas para o feto se

atravessarem. Estas linhas de orientação também afirmam que, dado que o gadolínio é distribuído principalmente na água extracelular e eliminado rapidamente através do rim, se na hipótese improvável de que o gadolínio chegue ao bebé, este seria rapidamente eliminado pela urina.

CONCLUSÃO

As recomendações e práticas de radiologia actuais desencorajam a utilização de agentes de contraste com base em gadolínio durante a gravidez uma vez que ainda não foi comprovada a sua segurança para o feto. As evidências para já disponíveis sugerem que é improvável que estes compostos tenham um efeito adverso no feto em desenvolvimento, por isso não devem ser limitados, particularmente devido às razões clínicas importantes para se realizarem RM durante a gravidez (como por exemplo, para excluir a hipótese de patologias abdominais graves).

Capítulo 26

Gengibre para náuseas e vômitos durante a gravidez

Adrienne Einarson, RN

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Muitas das minhas pacientes preferem utilizar medicamentos naturais ou herbais, tais como gengibre, antes de recorrer a fármacos para tratar náuseas e vômitos durante a gravidez. Há provas de que a utilização do gengibre durante a gravidez é segura? É eficaz?

Resposta

Apesar do gengibre ser utilizado em muitas culturas para tratar os sintomas de náuseas e vômitos, nenhum ensaio confirmou a segurança da sua utilização durante a gravidez. Por outro lado, documentou-se a sua eficácia em dois estudos controlados, randomizados e duplamente cegos.

Apesar das náuseas e vômitos na gravidez (NVG) poderem afectar até 80% das mulheres grávidas, é uma facto frequentemente ignorado nas pesquisas médicas e no desenvolvimento de novas terapêuticas. Mesmo quando se trata de uma condição branda, os sintomas podem provocar uma aflição considerável e incapacidade temporária. O grupo de pesquisa do *Motherisk Program* é dos poucos grupos que se centra na terapêutica de NVG. Numa tentativa de melhorar as vidas de mulheres com NVG, tentou-se investigar as melhores modalidades de terapia.

Apesar de haver muitas terapêuticas farmacológicas seguras e eficazes para NVG, muitas mulheres e médicos tomam precauções e muitas vezes têm receio de tomar medicamentos durante a gravidez. Ocasionalmente, a ausência de terapêutica conduz a hiperemese grave e resulta em hospitalização e rehidratação via intra-venosa, o que tem grandes custos financeiros e emocionais.

Muitas mulheres recorrem a terapêuticas alternativas para as NVG que variam desde produtos herbais e fármacos homeopáticos a acupressão ou

acupuntura. Estas terapêuticas são atractivas devido ao status natural que possuem. As intervenções não-farmacológicas, tais como aconselhamento sobre dietas e mudança de estilos de vida, são frequentemente recomendados antes dos médicos falarem sobre a utilização de medicação. No Canadá, o fármaco de eleição para terapêutica de NVG é a vitamina B6 e succinato de doxilamina (Diclectin). Outras terapêuticas, tais como fenotiazinas, anti-histamínicos e metoclopramida, também são utilizadas.

O gengibre tem sido uma das terapêuticas mais utilizadas para as NVG, apesar de haver poucos dados acerca da sua segurança e eficácia. Uma pesquisa sobre o controle das NVG enviado para obstetras e ginecologistas nos Estados Unidos constatou que 51,8% dos correspondentes recomendava o gengibre para terapêutica de náuseas moderadas. Foram inquiridas 500 mulheres que sofriam de NVG graves e constatou-se que 17% preferia terapêuticas não farmacológicas, tais como o gengibre, para tratamento dos sintomas.

Pensa-se que a eficácia do gengibre se deve às suas propriedades absorventes, antiflatulentas e aromáticas. Dois estudos controlados e randomizados na literatura relataram a eficácia do gengibre nas NVG. O primeiro era um ensaio cruzado constituído por 27 mulheres que deram entrada no hospital para terapêutica de hiperemese gravídica. A estas mulheres deu-se cápsulas de 250 mg de gengibre quatro vezes ao dia durante 4 dias. Em seguida tiveram um período de eliminação de 2 dias e depois tomaram cápsulas de 250 mg de placebo durante 4 dias. A gravidade e o alívio dos sintomas antes e depois de cada período foram avaliados. Observou-se uma redução significativa dos sintomas de hiperemese com a terapêutica com gengibre, avaliados em grau de náuseas e número de ataques de vômito ($P = .035$).

Um ensaio de controle paralelo realizado recentemente com 70 mulheres, randomizou 35 para terapêutica com cápsulas de 250 mg de gengibre e as outras 35 com cápsulas de 250 mg de placebo quatro vezes ao dia durante 4 dias. Os indivíduos classificaram a gravidade das náuseas de acordo com escalas visuais análogas e registaram o número de episódios de vômitos. Utilizou-se uma escala de Likert de cinco pontos para avaliar a gravidade dos sintomas de NVG. Tanto os sintomas de náuseas ($P = .014$) como o número de episódios de vômito ($P < .001$) diminuíram significativamente com o gengibre. Os valores da escala de Likert demonstraram que 28 das 35 mulheres do grupo a fazerem terapêutica

com gengibre notaram uma melhoria dos sintomas de náuseas em comparação com 10 em 35 mulheres do grupo a fazer terapêutica com placebo ($P = .001$).

Até recentemente, as pesquisas não afirmaram claramente se o gengibre representa ou não perigo para os fetos em desenvolvimento. Estudos realizados em animais demonstraram que o gengibre é um potente inibidor da tromboxano sintetase que pode afectar a ligação da testosterona ao receptor e a orientação sexual determinada pelos esteróides sexuais no cérebro do feto. Num estudo prospectivo controlado conduzido recentemente pelo *Motherisk*, não se associou o gengibre ao risco teratogénico elevado.

As náuseas e vômitos na gravidez são uma patologia grave que deve ser tratada de forma adequada. O gengibre é um recurso eficaz utilizado em muitas culturas tradicionais, sendo mencionado com frequência na literatura como terapêutica para náuseas e vômitos sem vestígios de teratogenicidade.

Capítulo 27

Exposição ocupacional a anestesia inalatória: representa perigo para grávidas?

Samar R. Shuhaiber, MSc

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Duas pacientes grávidas expõem-se a anestesia inalatória por motivos de trabalho. Uma é anestesista e a outra é veterinária. Ambas estão preocupadas com esta exposição. Como devo aconselhá-las?

Resposta

A exposição ocupacional a resíduos de gás anestésico não está associada ao risco elevado de grandes malformações. Contudo, o risco de aborto espontâneo poderá aumentar ligeiramente. Poderá reduzir-se o risco, ou até mesmo eliminar, através de bons sistemas de exaustão de gás.

Actualmente, há 854 anestesistas em exercício no Ontário; de acordo com o Ontário Physician Human Resources Data Centre da Universidade McMaster em Hamilton, Ontário, 25% são mulheres e 46% destas estão em idade fértil. O College of Veterinarians de Ontário indica que há 2745 veterinários em exercício na província; cerca de 45% são mulheres. Apesar de haver vários estudos na literatura médica sobre os efeitos da exposição ocupacional a resíduos de gás anestésico (RGA) no sistema reprodutor, até à data não há registo de estudos prospectivos controlados.

Existem mais dados sobre os efeitos da exposição a RGA em mulheres grávidas que trabalham em blocos operatórios do que no campo veterinário. A maioria das evidências não associa a exposição ocupacional a RGA ao risco elevado de malformações congénitas.

ASSOCIAÇÃO AO ABORTO ESPONTÂNEO

Uma meta-análise recente demonstrou, contudo, que a exposição ocupacional a RGA está associada ao risco elevado de aborto espontâneo (risco relativo de 1,48, 95% do intervalo de confiança [IC] 1,4 a 1,58). Esta meta-análise incluiu 19 estudos diferentes com anestesiistas, médicas e enfermeiras do bloco operatório, assistentes dentárias, funcionárias do bloco operatório, funcionárias de hospital, funcionárias de saúde, veterinárias e assistentes de veterinária. A maioria dos estudos incluídos na meta-análise foram conduzidos antes da exaustão de RGA se tornar um requisito legal, e nenhum tentou estabelecer uma relação entre o total de exposições e a magnitude do risco de aborto espontâneo. A restrição mais importante é a de que os estudos eram retrospectivos.

TRABALHO EM VETERINÁRIA

No campo da veterinária, Johnson et al. demonstraram que, mesmo que a razão de probabilidade (RP) para aborto espontâneo após exposição a RGA entre as veterinárias e assistentes veterinárias fosse maior do que 1,0 quando ajustada para a utilização de equipamentos de diagnóstico de raio-x, não teria significância estatística. Schenker et al. demonstraram que as taxas de aborto espontâneo e as crianças com baixo peso de nascimento eram estatisticamente semelhantes entre as veterinárias e advogadas.

Há uma noção errada de que as concentrações de RGA são maiores nas instalações veterinárias do que em blocos operatórios de seres humanos. Ward e Byland mediram os níveis de RGA de 2 partes por milhão (pmm) em instalações veterinárias e 10 pmm em hospitais humanos. Apesar de o tamanho da sala veterinária ser, em média, menor, a duração das operações é menor e normalmente as portas das salas de operação ficam abertas para que os técnicos trabalhem em simultâneo em outras salas. Além disso, os trabalhadores da área de veterinária dispõem apenas uma pequena porção do horário de trabalho a realizar cirurgias. Apesar de todos estes factores, o nível de RGA nas instalações veterinárias dependem principalmente da existência de sistemas de exaustão de gás, boas práticas anestésicas e examinação e manutenção periódicas dos equipamentos de anestesia.

ÓXIDO NITROSO

A maioria dos estudos não distinguiu os diferentes anestésicos inalados uma vez que os indivíduos eram anestesistas, funcionários do bloco operatório ou funcionários do hospital que foram expostos a misturas de gases. Alguns estudos examinaram a associação entre a exposição ocupacional ao óxido nitroso e o aborto espontâneo entre assistentes dentárias e parteiras.

Os estudos sobre a exposição a RGA de funcionários de dentária tiveram resultados conflituosos. Cohen et al. demonstraram um risco elevado de aborto espontâneo entre assistentes dentárias expostas ao óxido nitroso (valor P não relatado). Por outro lado, Heidam demonstrou a inexistência de risco elevado para assistentes dentárias tanto em clínicas particulares como em serviços escolares (RP 0,4). Por fim, Rowland et al. demonstraram um risco elevado de aborto espontâneo entre as assistentes dentárias expostas a óxido nitroso durante 3 ou mais horas semanais em locais sem sistemas de exaustão.

Um estudo realizado com parteiras suecas expostas ao óxido nitroso em mais de 50% dos partos não demonstraram risco elevado de aborto espontâneo (RP 0,95). O efeito da exaustão de RGA foi excluído dado que as parteiras não sabiam com exactidão se este equipamento havia sido utilizado nas salas de partos.

Estas descobertas indicam claramente que é complicado determinar se a exposição ocupacional ao óxido nitroso aumenta o risco de aborto espontâneo. A resposta depende da área em que o óxido nitroso é utilizado dado que determina o tempo de exposição e as técnicas anestésicas utilizadas.

CONCLUSÃO

As pacientes grávidas devem minimizar a exposição aos RGA através da utilização de sistemas de exaustão, de testes periódicos aos equipamentos anestésicos para excluir fugas de gás e de não encherem ou esvaziarem vaporizadores. Também se aconselha boas técnicas anestésicas como a utilização de tubos endotraqueais com cuff sempre que seja possível, evitar as máscaras ou câmaras anestésicas (pessoal de veterinária) e manter ligação entre os animais e os aparelhos anestésicos para que os animais possam respirar oxigénio puro durante alguns minutos depois de os vaporizadores serem desligados (pessoal de veterinária). É possível monitorizar os RGA através de amostras de ar,

dosímetros e analisadores de infravermelhos portáteis, mas são técnicas dispendiosas e, por isso, não são habitualmente utilizadas.

Capítulo 28

Utilização de corticosteróides durante a gravidez – estarão os agentes tópicos, inalados ou sistêmicos associados a risco?

Dr.ª Irena Nulman

Dr.ª Shinya Ito

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Estou preocupado com a utilização de corticosteróides durante a gravidez. Algumas das minhas pacientes em idade reprodutora utilizam preparações orais, inaladas e tópicas e não sei como hei-de aconselhá-las.

Resposta

Os corticosteróides tópicos e sistêmicos são utilizados para uma variedade de patologias inflamatórias e autoimunes. Os resultados de estudos durante o primeiro trimestre foram inconclusivos e ineficazes. Uma meta-análise recente sugere uma associação pequena mas significativa entre a utilização de corticosteróides sistêmicos no primeiro trimestre e fendas orais. É uma associação consistente com os resultados de estudos realizados em animais. Não existem evidências semelhantes para corticosteróides tópicos ou inalados, provavelmente devido à exposição sistémica muito baixa.

Os corticosteróides são utilizados para a terapêutica de uma variedade de patologias e, por vezes, descontinuar a sua utilização durante a gravidez poderá agravar a condição. Os corticosteróides estão disponíveis sozinhos ou em conjunto com outros fármacos para utilização tópica, inalada e sistémica. Os corticosteróides sistêmicos são utilizados em patologias inflamatórias e autoimunes. Actualmente, os esteróides inalados são terapêutica de primeira linha para asma. Os corticosteróides tópicos são utilizados com frequência para a terapêutica de patologias dermatológicas inflamatórias e alérgicas, como dermatite atópica e psoríase. Os dados existentes sobre a segurança dos

corticosteróides durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, são muitas vezes conflituosos e de difícil interpretação.

CORTICOSTERÓIDES SISTÉMICOS

Os corticosteróides sistêmicos mais utilizados contêm prednisona, cortisona e os metabolitos activos da prednisona e da dexametasona. Os corticosteróides atravessam a placenta humana; os corticosteróides fluorinados atravessam a placenta de forma mais rápida. A incidência elevada de baixo peso de nascimento e mortinascimentos relatados em fetos expostos aos corticosteróides pode por vezes estar ligada às patologias para as quais as mães receberam terapêutica.

Diversos estudos sugeriram uma associação entre fenda oral e a utilização de corticosteróides sistêmicos, mas um caso-controle e vários estudos coórticos prospectivos não demonstraram esta associação. Uma meta-análise conduzida pelo *Motherisk Program* que incluía 123 175 mulheres que receberam corticosteróides orais durante o primeiro trimestre, demonstrou um ligeiro aumento de risco de fenda oral. Os resultados acumulados das razões de probabilidade (RP) nos estudos de caso-controle demonstraram um aumento de três vezes mais de ocorrência de fenda oral na descendência de mulheres que receberam corticosteróides orais durante a gravidez. Os resultados de seis estudos coórticos não demonstraram um aumento significativo de fenda oral. Quando o maior estudo (50 282 pacientes) foi excluído por não distinguir entre pequenas e grandes malformações, a RP aumentou para 3,03 (95% do intervalo de confiança 1,08 a 8,54) para grandes malformações em crianças cujas mães receberam corticosteróides durante o primeiro trimestre de gravidez.

Um estudo prospectivo e controlado recente seguiu 311 mulheres que utilizaram vários corticosteróides durante o primeiro trimestre. Tanto as mulheres expostas a corticosteróides como os indivíduos de controle revelaram taxas de malformação dentro dos níveis basais de risco esperados para a população em geral. Os autores também voltaram a calcular a RP acumulada de sete estudos controlados, incluindo o estudo realizado por eles, e não encontraram nenhum aumento significativo de risco de grandes anomalias.

Uma vez que a maioria dos estudos em humanos sobre a utilização de corticosteróides sistêmicos durante a gravidez analisaram os fármacos em

combinação com outros medicamentos, torna-se difícil calcular os riscos apenas dos corticosteróides. Dado que os corticosteróides sistêmicos não apresentam um risco teratogénico maior para os humanos, há um aumento de risco pequeno mas significativo de fendas orais devido à exposição no primeiro trimestre. Estes resultados são consistentes com os resultados de estudos extensos realizados em animais.

CORTICOSTERÓIDES INALADOS

Os corticosteróides inalados utilizados para a terapêutica de asma ou outros sintomas respiratórios contêm beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona, mometasona e triamcinolona.

Estima-se que até 4% das gravidezes têm complicações devido a asma materna, uma das complicações respiratórias mais comuns na gravidez. O fraco controle de asma crónica e a exacerbação de asma aguda durante a gravidez pode dar origem a resultados maternos e fetais adversos, tais como hipoxia, baixo peso de nascimento e restrição do crescimento intrauterino. Um estudo controlado e randomizado demonstrou que a utilização a longo prazo de uma dose baixa de budesonida diminui o risco de exacerbações graves e melhora o controle da asma em pacientes que sofrem de asma branda persistente decorrente de ataque recente. Os esteróides inalados também demonstraram uma redução do risco de hospitalização devido a asma.

Dados epidemiológicos sobre corticosteróides inalados não demonstraram aumento das taxas de malformações congénitas. Um estudo retrospectivo realizado em mulheres a receberem triamcinolona, beclometasona e teofilina oral para terapêutica da asma durante a gravidez não demonstrou anomalias congénitas em nenhum dos grupos de tratamento. Além disso, o START (*Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy* [=Tratamento de Esteróides Inalados como Terapêutica Regular]) foi o primeiro estudo duplamente cego, prospectivo, multicêntrico e a longo prazo que relatou que é seguro tratar a asma de mulheres grávidas com 400 µg de budesonida.

Estes resultados corroboram os dados do *Swedish Registry Study* de cerca de 3000 gravidezes, que demonstraram uma taxa normal de malformações em recém-nascidos expostos ao budesonida durante o primeiro trimestre.

Os corticosteróides inalados são geralmente recomendados como parte de controle rotineiro de asma crónica moderada a grave durante a gravidez.

CORTICOSTERÓIDES TÓPICOS

Os corticosteróides tópicos mais utilizados contêm hidrocortisona e betametasona. Normalmente, os efeitos sistémicos dos corticosteróides tópicos são limitados dado que apenas cerca de 3% da medicação em preparações tópicas é absorvida de forma sistémica nas 8 horas seguintes após contacto com pele normal. A absorção varia com os diferentes tipos e doses de preparações e com a natureza e dimensão das patologias de pele subjacentes. Quando utilizados a longo prazo ou em extensas áreas de pele, os corticosteróides podem provocar efeitos sistémicos.

Os dados de segurança fetal epidemiológica sobre corticosteróides tópicos são escassos. Dois estudos baseados em populações demonstraram que a terapêutica com corticosteróides tópicos durante a gravidez não aumenta o risco de anomalias congénitas em humanos.

DISCUSSÃO

O aparente risco elevado de fenda oral associado à utilização de corticosteróides sistémicos deve ser equiparado às complicações potencialmente graves para as mães (e indirectamente os fetos) caso a terapêutica de esteróides necessária seja descontinuada ou não iniciada devido a patologias maternas subjacentes. Uma vez que a fenda oral ocorre cerca de uma vez por cada mil nascimentos, este risco elevado terá um efeito absoluto mínimo na taxa de malformação geral de 3%. Quando o palato se forma completamente, às 12 semanas de gestação, deixa de haver risco de fenda oral.

No caso de ocorrer exposição, pode detectar-se a existência de fenda com ultrassom de nível II. São necessários mais estudos para determinar que fenótipo da fenda está associado aos corticosteróides e se se trata de fenda labial (com ou sem palato) ou apenas fenda palatina ou ambos.

Capítulo 29

Fármacos anti-inflamatórios não-esteróides para a terapêutica de artrite reumatóide durante a gravidez

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Estou a tratar duas pacientes grávidas com fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) para a artrite reumatóide (AR). Estes fármacos são seguros em doses elevadas durante a gravidez?

Resposta

Apesar destes medicamentos não demonstrarem risco aparente de aumento das taxas de malformações congénitas, de facto aumentam o risco de constrição ou encerramento do canal arterial.

A AR é uma patologia inflamatória autoimune sistémica das articulações. Afecta as mulheres em idade reprodutora, por isso é frequente que haja complicações na gravidez devido à AR. A maioria das mulheres pode comprovar que a AR melhora durante a gravidez, principalmente durante o segundo e terceiro trimestre.

Tratar a AR durante a gravidez torna-se um desafio. Os AINE são a base da terapêutica apesar dos efeitos adversos relatados e confirmados que ocorrem tanto nas mães como nos fetos quando utilizados durante longos períodos. O principal método de actuação deste tipo de anti-inflamatórios é a inibição não-selectiva das ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2). Além do efeito desejado de redução da inflamação, os inibidores não-selectivos de COX também inibem a produção renal, gástrica e plaquetária de prostaglandina.

Todos os AINE atravessam a placenta humana e são atribuídos ao feto no termo da gravidez. Demonstrou-se que a exposição pré-natal aos AINE aumenta a incidência de hipertensão pulmonar, encerramento prematuro do canal arterial, hemorragia periventricular e insuficiência da função renal do feto que poderá conduzir a oligohidrâmnios. Estes efeitos foram relatados na sequência da

utilização de indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno e diclofenac. Apesar do risco de encerramento do canal arterial aumentar no fim da gravidez em mulheres expostas a AINE, este problema é facilmente resolvido em 24 horas após paragem da terapêutica.

Nos fetos expostos aos AINE é frequente ocorrer uma diminuição de produção urinária mas, tal como ocorre com o encerramento do canal arterial, o líquido amniótico normalmente volta ao normal após paragem da terapêutica. Tendo em conta o número de mulheres tratadas com AINE, é raro ocorrerem complicações renais. Os efeitos renais adversos relatados incluem anúria fetal, insuficiência renal, oligúria e oligohidrâmnios.

Um estudo retrospectivo com base na população sobre a utilização de AINE demonstrou que estes não aumentavam o risco de resultados de nascimento adversos, mas aumentavam o risco de ocorrência de aborto espontâneo. Apesar do tamanho da amostra ter sido extensa sem uma aparente selecção de factos, o projecto retrospectivo do estudo limita a fiabilidade dos resultados.

Ostensen e Ostensen realizaram um estudo prospectivo sobre mulheres grávidas com patologia reumática para comparação da incidência de efeitos fetais adversos entre mulheres expostas e mulheres não expostas a AINE. Não foi demonstrado risco elevado de teratogenicidade ou resultados neonatais adversos no grupo das mulheres expostas a AINE. Contudo, não foram realizados estudos ecocardiográficos fetais e, por isso, não foi possível avaliar o risco de encerramento transitório do canal arterial e de redução do volume de líquido amniótico.

Os únicos dois AINE estudados de forma extensiva em mulheres grávidas são o ácido acetilsalicílico (AAS) e a indometacina. Recentemente, a equipa do *Motherisk* reviu a terapêutica com AAS e concluiu que, de um modo geral, não havia risco elevado de malformações congénitas entre os fetos expostos ao AAS no útero. No entanto, os estudos de caso-controle demonstraram uma associação entre AAS e a patologia rara gastroschisis. Na maioria destes estudos, utilizou-se o AAS para infecções do tracto respiratório superior, pelo que é possível que a gastroschisis tenha sido induzida por vírus respiratórios. É uma possibilidade interessante uma vez que a gastroschisis também foi associada a um fármaco diferente utilizado para a terapêutica de infecções do tracto respiratório superior, a *n*-propanolamina.

A indometacina foi associada a um leque de efeitos fetais adversos documentados em vários ensaios. Um estudo verificou uma incidência elevada de hipertensão pulmonar no grupo testado com indometacina. Eronen et al. também verificaram uma incidência elevada de síndrome de dificuldade respiratória, displasia broncopulmonar e enterocolite necrosante no grupo exposto à indometacina.

Uma meta-análise recente conduzida pelo *Motherisk* constatou um aumento de risco de 15 vezes de ocorrer constrição do canal arterial após uma breve exposição (até 48 horas) aos AINE próxima do parto. A utilização dos AINE durante os primeiros dois trimestres não aparentam qualquer risco. Estes dados sugerem uma abordagem precavida, uma vez que é provável que a utilização crónica dos AINE em doses elevadas, como é necessária na terapêutica de AR, esteja associada a um risco elevado de efeitos fetais adversos.

Capítulo 30

Será seguro utilizar tretinoína tópica durante o primeiro trimestre?

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes concebeu enquanto utilizava uma preparação à base de tretinoína tópica para o tratamento da acne. Tenho conhecimento de que este fármaco está relacionado com Accutane, que é teratogénico. Como devo aconselhá-la?

Resposta

As evidências disponíveis sugerem que a tretinoína tópica não aumenta o risco teratogénico em humanos.

O retinóide de primeira geração, o ácido cis-retinóico (ACR, isotretinoína), é derivado da isomerização interna de todos os ácidos trans-retinóicos (atRA), que derivam da dieta e dos metabolitos retinóides. Tanto o ACR como o atRA, constituintes endógenos do soro, são essenciais para a visão, reprodução, metabolismo, diferenciação e para a organização espacial de células de um órgão em desenvolvimento.

Os atRA são comercializados como uma preparação de tretinoína tópica (Retin-A, Renova) para a terapêutica de acne vulgaris e de danos causados por exposição aos raios UV. O ácido cis-retinóico é comercializado como a preparação de isotretinoína oral, o Accutane. Está comprovado que a isotretinoína é um teratogéneo humano e a sua utilização é contra-indicada durante a gravidez devido ao risco grave de anomalias físicas e de desenvolvimento, que podem ser provocadas pela exposição durante o primeiro trimestre.

Estudos realizados descreveram a embriopatia retinóide consistente com anomalias craniofaciais, cardíacas, tónicas e do sistema nervoso central. Pensa-

se que a activação metabólica da isotretinoína para os atRA possam ser responsáveis pela sua teratogenicidade.

A tretinoína oral deu origem a anomalias fetais dependentes da dose e da fase em vários modelos animais. Não foram relatados efeitos teratogénicos em mulheres grávidas, mas de acordo com a *United States Pharmacopoeia Dispensing Information*, a tretinoína tópica não é aconselhada durante a gravidez.

A informação publicada acerca do resultado de gravidez seguido de exposição materna à tretinoína tópica está limitada a dois casos clínicos, três estudos epidemiológicos, relatos voluntários submetidos à *U.S. Food and Drug Administration* e artigos da empresa que faz o produto.

Com o interesse crescente em utilizar produtos de tretinoína tópica para combater as modificações de pele provocadas pelo envelhecimento, a população de utilizadores irá variar desde adolescentes, para o tratamento da acne, a jovens e adultos de meia-idade. Este novo grupo de indivíduos inclui, obviamente, mulheres em idade fértil. A utilização a longo-prazo da tretinoína tópica levantou a preocupação acerca da possibilidade de concentrações elevadas de circulação de tretinoína e dos seus metabolitos. Devido à escassez de dados recolhidos e controlados de forma prospectiva, comparou-se recentemente a taxa de grandes malformações em fetos de mulheres expostas à tretinoína (todas elas aconselhadas pelo *Motherisk* durante a gravidez) com a taxa em fetos de mulheres não expostas.

Foi possível registar o resultado de gravidez de 94 mulheres (74%) das 131 que fizeram parte do coorte. Todas as mulheres foram expostas durante o primeiro trimestre. Apenas algumas se lembraram de continuar com a medicação para além do primeiro trimestre, mas nenhuma a utilizou até ao parto. As pacientes relataram exposição a um leque de preparações de tretinoína; 17% das pacientes não se lembrava da concentração da preparação que utilizaram. Todas as pacientes aplicaram tretinoína no rosto. Na maioria dos casos era para tratamento de acne vulgaris e apenas uma paciente utilizou para o tratamento de danos causados por exposição aos raios UV. Nenhuma paciente foi exposta à isotretinoína. A maioria das pacientes estava a tomar multivitaminas pré-natais com 1500 UI de vitamina A. As pacientes expostas à tretinoína e os indivíduos de controle eram parecidos em muitos aspectos (Quadro 30-1). As mulheres

expostas à tretinoína revelaram uma maior tendência para serem primigestas (55/94 vs. 53/133, $P = 0,008$).

Houve falta de informação nos resultados de gravidez de 37 das 131 mulheres no estudo coórtico. Destas 37, não foi possível contactar 24 através do número de telefone que forneceram ao *Motherisk*, 3 deram o contacto do trabalho mas encontravam-se em licença de maternidade e as empresas não puderam fornecer o número de casa e 10 eram médicos a inquirir acerca das

QUADRO 30-1

CARACTERÍSTICAS DAS MÃES

Característica	Mães Expostas à Tretinoína (N=94)	Indivíduos de Controle (N=133)	Valor P
Idade*	30,4 ± 4,7	31,2 ± 4,7	0,25
Não-fumadoras	84 (89%)	124 (93%)	0,29
Consumidoras de álcool	71 (76%)	102 (77%)	0,97
• Abstinentes	8 (9%)	6 (5%)	0,34
• Alcoólicas			
Gravidez			
• G1	55 (59%)	53 (40%)	0,008
• ≥ G2	39 (41%)	80 (60%)	0,008
Paridade			
• P0	62 (66%)	7 (5%)	0,001
• P1	21 (22%)	69 (52%)	0,001
• P2	9 (10%)	40 (30%)	0,005
• P3	1 (1%)	10 (8%)	0,06
• ≥ P4	0	7 (5%)	0,06
Abortos espontâneos			
• S0	87 (93%)	96 (72%)	0,001
• S1	7 (7%)	28 (21%)	0,01
• S2	0	5 (4%)	0,15
• ≥ S3	0	3 (2%)	0,38
Sem terminações electivas	86 (91%)	113 (86%)	0,20
Peso pré-gravidez (Kg)*	57,7	60,1	0,21

* Teste t ímpar de Student

† Teste χ^2

pacientes grávidas. Deste modo, não foi possível recolher dados suficientes para o seguimento das pacientes.

Noventa e quatro mulheres tiveram 86 crianças vivas, incluindo um parto de gémeos. O resultado de gravidez foi semelhante nos indivíduos de controle (Quadro 30-2). Não houve diferenças estatísticas nas taxas de partos vivos, abortos espontâneos e terminações electivas. Não foram registadas mortes perinatais.

QUADRO 30-2
RESULTADO DE GRAVIDEZ

Resultado de Gravidez	Mães Expostas à Tretinoína	Indivíduos de Controle	Valor P
Partos vivos	86*/94 (91%)	119/133 (89%)	0,99
Aborto espontâneo	6/94	12/133	0,63
Terminação electiva	3/94	2/133	0,69
Grandes malformações em partos vivos	2/86 (2%)	4/119 (3%)	0,30 †
Idade gestacional (semanas)	39,6 ± 1,5 (varia de 35 a 42)	39,6 ± 1,5 (varia de 36 a 42)	0,99
Prematuros (< 37 semanas)	4/86 (5%)	5/119 (4%)	0,25 †
Peso de nascimento (g)	3354,5 ± 470,2 (varia de 2272 a 4487)	3501,9 ± 553,5 (varia de 2074 a 5396)	0,05
Baixo peso de nascimento (< 2500 g)	4/84 (5%)	4/119 (3%)	0,25 †
Cesariana	19/86 (22%)	24/119 (20%)	0,81
Parto normal	67/86 (78%)	95/119 (80%)	

* Inclui um parto de gémeos

† Teste exacto de Fisher

A incidência de grandes malformações entre as crianças nascidas vivas expostas à tretinoína durante o primeiro trimestre não diferem entre grupos (Quadro 30-2). Os maiores defeitos relatados em crianças expostas à tretinoína foram válvulas aórticas bicúspides e rins displásicos. Nenhum destes defeitos é

consistente com a embriopatia do ácido retinóico conhecida. Entre os defeitos nos indivíduos de controle encontravam-se duas ancas deslocadas congénitas, uma estenose da válvula aórtica e uma atresia anal.

Não foram registadas diferenças entre os grupos no tipo de parto, na idade gestacional ou parto prematuro (Quadro 30-2). As crianças do grupo de controle tinham um peso de nascimento médio de 148 g a mais do que as crianças do grupo de estudo. No entanto, mesmo depois de tirar uma criança pesada (5396 kg) do grupo de controle, a diferença não foi estatisticamente significativa. A análise realizada após o estudo não comprovou a existência de uma relação entre a concentração de tretinoína e peso de nascimento.

A acne vulgaris é comum entre as mulheres em idade fértil. É comum a utilização de tretinoína tópica para terapêutica sintomática. A tretinoína é também utilizada para o tratamento de danos causados por exposição aos raios UV. Uma vez que 50% das gravidezes não são planeadas e que as mulheres atrasam cada vez mais a gravidez, as mulheres podem engravidar enquanto utilizam tretinoína.

O nosso estudo tem a maior amostra utilizada até agora de mulheres que utilizaram tretinoína tópica no início da gravidez. Os resultados não conseguiram demonstrar o risco elevado de malformações congénitas entre estas mulheres. As duas crianças do grupo de exposição que nasceram com grandes malformações não tinham o fenótipo da embriopatia retinóide.

Não foi encontrada nenhuma relação entre a exposição ao fármaco e o tipo de parto, idade gestacional ou parto prematuro. A diferença no peso de nascimento entre os dois grupos é explicado provavelmente devido a uma criança que nasceu com 41 semanas de gestação e com 5396 g.

Uma potencial limitação do estudo foi a incapacidade de detectar um aumento de risco inferior a seis vezes de ocorrência de malformações. No entanto, tanto o estudo como os grupos de controle revelaram taxas de malformações dentro dos parâmetros esperados e nenhuma criança tinha embriopatia de tipo retinóide.

Uma vez que é necessária informação adicional sobre a concentração de retinóides em embriões com diferentes exposições, é provável que estas concentrações não vão além de níveis endógenos. Este estudo ajuda a

contextualizar as precauções existentes nas diferentes monografias de produtos para alertar contra a utilização da tretinoína durante a gravidez.

Capítulo 31

Como garantir a segurança fetal quando as mães utilizam isotretinoína (Accutane)

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Tenho uma paciente a tomar Accutane, prescrito por um dermatologista, para o tratamento de acne. Foi informada dos riscos que o medicamento representava para o bebé e pediram-lhe para assinar uns documentos. Estará isto de acordo com a lei?

Resposta

O Programa de Prevenção da Gravidez (PPG) é o estandarte dos cuidados para mulheres em idade reprodutora a utilizar isotretinoína. Os médicos de cuidados primários devem ser responsáveis por assegurar que as mulheres tenham conhecimento dos graves riscos teratogénicos deste produto.

Quando se demonstrou que a talidomida era um teratogéneo humano potente, esta foi imediatamente retirada do mercado. A isotretinoína e o etretinato foram introduzidos no mercado com total conhecimento da sua teratogenicidade animal, reconhecida em estudos realizados em animais. A isotretinoína (ácido cis-retinóico 13; Accutane) é utilizada no tratamento de acne nódulo-quístico grave, que se demonstrou resistente à terapêutica padrão; o etretinato (Tegison) é prescrito a pacientes com psoríase ou outros distúrbios da queratinização. Ambos os fármacos são contra-indicados actualmente durante a gravidez.

Com base nas meias-vidas de eliminação, as mulheres que descontinuem a utilização da isotretinoína são aconselhadas a esperar um mês antes de conceberem. As mulheres que param o tratamento com etretinato são aconselhadas com frequência que o tempo de espera antes de conceberem com segurança ainda não foi estabelecido. Em alguns casos, os médicos aconselham um período de espera entre 2 a 3 anos antes das pacientes conceberem.

Como não poderia ser mais trágico, apesar da clara contra-indicação da isotretinoína durante a gravidez, foram relatados defeitos congênitos resultantes da exposição do útero logo após a sua distribuição.

O padrão da embriopatia por isotretinoína já é bem conhecido e inclui malformações graves craniofaciais, no sistema nervoso central, cardiovasculares e tímica. As anomalias das orelhas incluem microtia, orelhas baixas e anotia; os defeitos do sistema nervoso central incluem microcéfalo, hidrocéfalo e malformações de redução do cérebro. Os defeitos cardiovasculares incluem transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot, comunicação interauricular e anomalias do arco aórtico.

Reconhecer a isotretinoína como um teratogéneo não foi suficiente para prevenir a exposição do feto, por isso o fabricante e a *Food and Drug Administration* desenvolveram nos Estados Unidos um PPG para a isotretinoína, que consiste em distribuir folhetos informativos, através dos médicos, para que as pacientes tenham conhecimento dos graves riscos de defeitos congênitos. O etretinato ainda não foi reconhecido como teratogéneo humano grave na literatura médica. No entanto, sendo um retinóide sintético e um derivado da vitamina A, como a isotretinoína, os médicos têm especial precaução ao aconselhar mulheres em idade reprodutora sobre concepção durante e após a terapêutica com etretinato.

O PPG, um programa sem precedentes, contém um folheto informativo para pacientes, uma lista de qualificação e um caso hipotético de um feto exposto à isotretinoína. Pede-se às pacientes que assinem um documento reconhecendo que receberam apoio ao longo do PPG, que tinham conhecimento da necessidade de contracepção durante a terapêutica com isotretinoína e que se submeteriam a um teste de gravidez antes, durante e depois da terapêutica com isotretinoína. O PPG sugere e insiste na utilização simultânea de duas formas de contracepção numa tentativa de reduzir ainda mais a probabilidade de exposição do feto. O PPG para a utilização da isotretinoína foi distribuído por todos os médicos que prescreviam isotretinoína no Canadá em 1988, e um PPG semelhante para o etretinato em 1989. Apesar desta campanha que visava fornecer melhor informação às mulheres sobre os riscos teratogénicos dos retinóides, continuaram a aparecer casos de exposição do feto a estes fármacos. Deve dar-se especial atenção aos factores que levaram à exposição do feto, uma vez que qualquer estratégia que

QUADRO 31-1

Característica	Mulheres Expostas à Isotretinoína N = 26	Indivíduos de Controle Compatíveis N = 26	Valor P
Idade média na primeira consulta (SD)	25,2 (±6,7)	28,9 (±5,1)	0,03
Número de adolescentes (≤ 20 anos)	9	1	0,014
Estado civil			NS
• Solteira	11	8	
• Casada	12	18	
• Dados não disponíveis	3		
Descendência étnica			NS
• Branca	22	18	
• Negra	3	0	
• Oriental	1	1	
• Persa	0	1	
• Índia do Este	0	2	
• Dados não disponíveis	0	4	
Idade média gestacional (semanas) na primeira consulta (SD)	10,2 (±8)	6 (±4,2)	0,01
Referência ao <i>Motherisk</i>			NS
• Médico	20	21	
• Por si só	6	5	
Número de bebidas alcoólicas por dia			NS
• 0	15	17	
• ≤ 1	6	7	
• 1-2	0	0	
• Dados não disponíveis	5	0	
Número de cigarros por dia por fumadores confirmados (SD)	1,3 (±4,4)	3,6 (±7,3)	NS
Índice médio socioeconómico (0 =	44,3 (±16,1)	43,9 (±23,6)	NS

mais baixo, 100 = mais elevado) (SD)			
Gravidez média (SD)	1,7 (\pm 1,5)	1,9 (\pm 1,4)	NS
Paridade média (SD)	0,5 (\pm 0,6)	0,6 (\pm 0,7)	NS
Número médio de abortos terapêuticos anteriores (SD)	0,1 (\pm 0,4)	0,2 (\pm 0,4)	NS
Número médio de abortos espontâneos anteriores (SD)	0,2 (\pm 0,7)	0,4 (\pm 0,7)	NS

pretenda reduzir a exposição do feto deverá começar com a compreensão dos mecanismos que levaram a essa exposição.

Realizou-se uma análise prospectiva a um grupo de mulheres expostas à isotretinoína e ao etretinato que contactaram o *Motherisk Program* para pedirem aconselhamento sobre os riscos de reprodução. Através de um questionário estandardizado, investigou-se e relatou-se as características demográficas maternas, o grau de utilização do PPG e o padrão de contracepção após consulta com os médicos que lhes prescreveram retinóides sintéticos.

Incluíram-se mulheres que contactaram voluntariamente o *Motherisk Program* de 1 de Novembro de 1988 a 30 de Janeiro de 1991 para pedirem aconselhamento após exposição a retinóides sistémicos. Registou-se o estado civil, estatuto socioeconómico, gravidade, paridade, abortos espontâneos e electivos anteriores, exposição materna ao tabaco e ao etanol, utilização de contracepção e utilização do PPG (componentes educacionais e reminiscência de informações da paciente) (Quadro 31-1).

As 26 mulheres expostas à isotretinoína eram mais novas dos que os indivíduos de controle (próximos casos atendidos na clínica) (25,2 [SD 6,7] anos vs 28,9 [SD 5,1] anos, $P = 0,03$), revelavam tendência para serem adolescentes (30,8% vs 3,8%, $P = 0,014$) e procuraram aconselhamento no fim da gravidez (10,1 [SD 8] semanas vs 6 [SD 4,2] semanas, $P = 0,01$). Das 20 (77%) que tinham conhecimento que o fármaco era teratogénico, 10 (38,5%) não utilizaram contracepção, 6 (23,1) não tiveram êxito no método e 2 (8%) interromperam a contracepção durante a terapêutica com isotretinoína. Apesar de terem conhecimento da teratogenicidade da isotretinoína, mais de um terço das

mulheres que participaram neste estudo não utilizou qualquer método de contracepção ou não teve êxito no método. No entanto, no mesmo grupo, o cumprimento da utilização de contracepção pareceu aumentar nas mulheres com maior exposição ao PPG.

Capítulo 32

Jovens mulheres a tomar isotretinoína continuam a conceber: papel dos médicos na prevenção de desastres

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes adolescentes estava a tomar isotretinoína, prescrita por um dermatologista, para o tratamento de uma forma grave de acne. Fiquei chocado ao saber que a paciente não utiliza qualquer método de contraceção. O dermatologista afirmou tê-la informado da necessidade de contraceptivos. De que maneira podemos ajudar?

Resposta

É óbvio que este dermatologista, tal como muitos outros colegas de profissão, não cumpre com o Programa de Prevenção da Gravidez (PPG). Até que os médicos tenham um maior conhecimento deste programa, continuarão a nascer bebés com embriopatia provocada pela exposição à isotretinoína.

A isotretinoína foi introduzida para uso clínico há 16 anos como tratamento eficaz para uma forma grave de acne quística e mais de 100 000 pacientes foram expostas a isotretinoína por ano nos Estados Unidos. Uma vez que estudos pré-clínicos realizados em animais de laboratório demonstraram a teratogenicidade da isotretinoína e dado que a eliminação da sua meia-vida era relativamente curta (14,7 horas) em voluntários saudáveis, o fármaco foi contra-indicado em mulheres grávidas ou que pudessem engravidar durante a terapêutica ou no mês seguinte à descontinuação da mesma. Contudo, tornou-se aparente que as mulheres concebiam enquanto estavam a receber a medicação e as taxas de teratogenicidade eram elevadas.

Os padrões de embriopatia por ácido retinóico são bem conhecidos hoje em dia. Incluem malformações tóxicas, craniofaciais, cardiovasculares e do sistema nervoso central. Também foram relatados, em estudos de seguimento, défices

cognitivos em mais de metade das crianças expostas no útero até aos 5 anos de idade.

Uma vez que a etiquetagem padrão do medicamento não preveniu a exposição do feto à isotretinoína, o fabricante e a *U.S. Food and Drug Administration* desenvolveram um PPG para a utilização da isotretinoína. Do programa fazem parte folhetos para os médicos distribuírem pelas pacientes de forma a alertar para o grave risco de defeitos congénitos e instruções para os médicos se assegurarem que as pacientes não estão grávidas antes de lhes receitarem o fármaco e para atrasarem a terapêutica até ao segundo ou terceiro dia do período menstrual normal seguinte. O programa aconselha efectivamente a utilização simultânea de dois tipos de contracepção numa tentativa de reduzir ainda mais a probabilidade de exposição do feto. Além disso, pede-se às pacientes que assinem um documento reconhecendo que receberam aconselhamento durante o PPG, que tinham conhecimento da necessidade de contracepção durante a terapêutica com isotretinoína e que se submeterão a um teste de gravidez antes, durante e depois da terapêutica com isotretinoína.

Apesar destas precauções, o serviço de informação teratogéneo do *Motherisk Program* em Toronto continua a deparar-se com novos casos de exposição do feto à isotretinoína todos os anos. Foram publicados recentemente quatro novos casos de exposição à isotretinoína durante a gravidez para salientar os problemas que continuam a existir na implementação do PPG dado que tanto as pacientes como os médicos não o seguem fielmente.

CASO 1

Uma mulher de 17 anos, na primeira gravidez, deu à luz após uma exposição de 60 mg/dia à isotretinoína desde três meses antes concepção até ao fim do primeiro trimestre. O médico aconselhou-se verbalmente a não conceber durante a terapêutica com esta medicação e que, se se tornasse sexualmente activa, deveria utilizar contraceptivos. A paciente também recebeu panfletos com informações sobre a isotretinoína. Apesar de ter compreendido completamente o significado da informação que lhe foi fornecida, a paciente decidiu não tomar nenhum contraceptivo porque “não pretendia ter relações sexuais”.

A gravidez foi-lhe diagnosticada às 23 semanas de gestação. A paciente foi informada sobre a opção de terminar a gravidez e foi-lhe dado o número de telefone de uma clínica adequada. A paciente decidiu continuar com a gravidez. O exame de ultrassom II não revelou quaisquer anomalias.

A paciente deu à luz uma criança de termo com 3000 g, de parto normal. A criança não chorou no parto e revelou dificuldades respiratórias neonatais. O índice de Apgar era de 1/5 (1 minuto/ 5 minutos, respectivamente). A cabeça era microcefálica (32 cm, < 3%) e as características faciais revelavam hélice das orelhas em cúpula espessada, uma depressão da ponte nasal, fenda dos palatos duro e mole (sem histórico familiar) e micrognatia. Detectou-se um pequeno canal arterial patente através de ecocardiografia bidimensional.

CASO 2

Uma mulher de 20 anos, grávida pela segunda vez, tomou comprimidos de 10 mg de isotretinoína durante as primeiras 4 semanas da gravidez não planeada. A medicação foi-lhe prescrita por um dermatologista no ano anterior para a terapêutica de acne quística, mas a paciente não a tomou nessa altura. O médico informou-a verbalmente sobre os efeitos teratogénicos da isotretinoína e aconselhou-a a tomar os contraceptivos adequados. A paciente não foi informada sobre o PPG e não recebeu qualquer folheto informativo. A paciente disse utilizar a pílula contraceptiva, mas não regularmente.

Apesar de ter sido informada sobre o risco elevado de ter uma criança com grandes malformações, a paciente decidiu continuar com a gravidez. A paciente não sabia a data do último período menstrual e o ultrassom realizado às 17 semanas de gestação não mostraram anomalias fetais. A criança nasceu de termo por cesariana. À nascença, além de hidrocele, a criança parecia ser normal.

CASO 3

Um dermatologista prescreveu 40 mg de isotretinoína por dia a uma paciente com 16 anos para a terapêutica de acne quística. O médico informou-a de que não deveria conceber durante o tratamento e a paciente fez um teste de sangue para garantir que não estava grávida antes de iniciar o tratamento. A paciente não recebeu o PPG ou qualquer outro material escrito. Fez uma consulta com o médico de família, que lhe receitou a pílula contraceptiva. A paciente iniciou o tratamento com isotretinoína antes de receber o resultado do teste de gravidez. O resultado foi positivo. Entretanto, a paciente tinha tomado três comprimidos de isotretinoína. Dado que a paciente não se recordava da data do último período, realizou-se um ultrassom para determinar o tempo exacto de exposição, que se concluiu ser às 9 semanas de gestação. Foi aconselhada pelo médico e contactou o *Motherisk Program* para pedir informação sobre os riscos associados à exposição à isotretinoína. Após o aconselhamento, a paciente decidiu continuar com a gravidez até obter os resultados do ultrassom.

Apesar dos resultados terem sido negativos para grandes malformações às 18 semanas de gestação, a paciente decidiu interromper a gravidez. As descobertas patológicas após a interrupção não revelaram quaisquer anomalias internas ou externas.

CASO 4

Uma mulher de 21 anos, grávida pela primeira vez, recebeu tratamento para acne quística com 40 mg de isotretinoína por dia, prescrito pelo dermatologista. A paciente foi informada dos efeitos teratogénicos provocados pela isotretinoína, recebeu o PPG e assinou o formulário de consentimento. Como meio de contraceção escolheu preservativos. Seis semanas após a descontinuação do fármaco, a paciente descobriu que estava grávida. Como não sabia a data do último período, realizou-se um ultrassom. Descobriu-se que a paciente tinha concebido no período em que tinha descontinuado a terapêutica. Teve uma criança de termo por cesariana. A criança nasceu saudável e não apresentava malformações evidentes.

DISCUSSÃO

Na América do Norte, metade das gravidezes não são planeadas e podem resultar em exposição do feto inadvertida a fármacos. Em 1994, foram documentadas as características demográficas e padrão de uso dos contraceptivos de mulheres canadianas a quem foi prescrito ácidos retinóicos sintéticos e cujos métodos contraceptivos falharam. Os dados recolhidos demonstram que as mulheres expostas à isotretinoína eram mais jovens do que os indivíduos de controle não expostos, revelavam tendência para serem adolescentes e procuravam aconselhamento em estado mais avançado de gravidez. O PPG para a isotretinoína foi utilizado de forma razoável por médicos nos primeiros anos, o que demonstra uma tendência para as pacientes aconselhadas em todo o programa fazerem uma utilização mais adequada dos contraceptivos.

Nos últimos 6 meses, o *Motherisk Program* registou quatro novos casos de exposição à isotretinoína durante a gravidez. Todas as pacientes tinham menos de 22 anos e todas as gravidezes não foram planeadas. Este facto poderá ser indicativo de que este grupo não considerou seriamente o risco potencial. As três pacientes que utilizaram contraceptivos utilizaram apenas um método (Quadro 32-1), o que não era a intenção do programa.

Todas as mulheres foram aconselhadas verbalmente pelos dermatologistas a não conceberem enquanto recebiam a terapêutica e, caso fossem sexualmente activas, a utilizar contraceptivos. Contudo, apenas uma paciente recebeu o PPG completo e assinou o formulário de consentimento. No caso 3, o dermatologista não seguiu as linhas de orientação do programa e não esperou pelo resultado do teste de gravidez, o que fez com que a paciente iniciasse a terapêutica com isotretinoína em estado de gravidez.

Pode argumentar-se que estes quatro casos não reflectem necessariamente o vasto incumprimento do programa por parte do médico. No entanto, uma carta recente escrita por um dermatologista canadiano a exercer em *British Columbia* fundamenta a suspeita de que estes casos resultam do vasto incumprimento dos dermatologistas, que é suposto serem os únicos médicos a prescreverem isotretinoína no Canadá.

O melhor programa de prevenção poderá estar condenado ao fracasso se os médicos não aderirem a este. Os casos indicam que o total cumprimento continua a ser um problema, como se pode ver no caso 4. As agências reguladoras, os fabricantes e principalmente os médicos deveriam garantir a prevenção da exposição do feto à isotretinoína. O fracasso contínuo na implementação do PPG e, nomeadamente, da contracepção sugere que a prescrição da isotretinoína deveria ser acompanhada de aconselhamento profissional de contracepção. Os jovens têm, frequentemente, pouca experiência sexual e compreensão dos métodos

QUADRO 32-1

CUMPRIMENTO DO PROGRAMA DE PREVENÇÃO DE GRAVIDEZ NOS QUATRO CASOS

Cumprimento	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
A paciente reconhece que tem conhecimento do risco	Sim	Sim	Sim	Sim
O médico referiu o risco teratogénico	Sim	Sim	Sim	Sim
Introdução do Programa de Prevenção de Gravidez	Não	Não	Não	Sim
Foi mencionada a necessidade de utilizar dois métodos de contracepção simultâneos	Não	Não	Não	Não
A paciente assinou o formulário de consentimento	Não	Não	Não	Sim
Utilização de contracepção	Não*	Sim†	Sim‡	Sim§

* A paciente não pretendia ser sexualmente activa.

† Utilizava contraceptivos orais mas de forma irregular.

‡ Iniciaram-se os contraceptivos orais, mas a paciente já estava grávida, como se confirmou mais tarde com a análise de sangue.

§ Utilizou preservativos.

contraceptivos, o que aumenta substancialmente o risco de exposição do feto à isotretinoína. Além disso, é necessário um programa educacional para médicos de modo a aumentar a consciência deste grave problema.

Capítulo 33

Hipotiroidismo durante a gravidez

Dr. Alejandro A. Nava-Ocampo

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Tenho uma paciente de 27 anos a quem foi diagnosticado hipotiroidismo na oitava semana de gravidez. A paciente recebeu opiniões divergentes sobre o risco que representava para o bebê e por isso quer mais informações. Também encontrei informações divergentes na literatura. Como devo aconselhá-la?

Resposta

As pacientes grávidas com hipotiroidismo não tratado correm um risco elevado de terem complicações obstétricas. Um tratamento adequado com hormonas tiroideias reduz bastante a frequência destas complicações. Estudos observacionais sugerem que as crianças cujas mães tiveram hipotiroxinemia no início da gravidez têm QI mais baixos do que os indivíduos de controle compatíveis. Outro estudo demonstrou que mesmo que se inicie a terapêutica com levotiroxina após o primeiro trimestre, há excelentes hipóteses das crianças virem a ter um desenvolvimento neuropsicológico normal.

O hipotiroidismo ocorre durante a gravidez de forma relativamente frequente. Um estudo a nível nacional realizado nos Estados Unidos demonstrou que 4,6% da população com 12 anos ou mais sofriam de hipotiroidismo e que 4,3% de todas as mulheres sofriam de doença da tiróide ou bócio ou estavam a tomar medicação para a tiróide. O rastreio pré-natal de rotina demonstrou que 2,2% das grávidas no segundo trimestre tinham níveis de hormonas de estimulação da tiróide (TSH) de 6 mU/L ou acima. As pacientes grávidas com hipotiroidismo correm o risco elevado de complicações obstétricas, a saber, morte fetal, hipertensão gestacional, ruptura da placenta e fracos resultados perinatais. Um tratamento adequado com hormonas tiroideias reduz bastante a frequência destas complicações maternas.

Até às 12 semanas de gestação, antes da tiróide fetal começar a produzir hormonas tiroideias, o cérebro em desenvolvimento depende de forma crítica dos níveis de circulação da tiroxina (T4) materna. Um ensaio realizado recentemente demonstrou que a insuficiência tiroideia em ratas grávidas interrompeu a migração dos neurónios no córtex e hipocampo do feto, dando origem a uma localização anormal dos neurónios no cérebro da descendência na idade adulta. As crianças nascidas de mulheres com concentrações elevadas de soro de TSH detectadas às 17 semanas de gestação e que não receberam tratamento para o hipotiroidismo, tinham menos 7 pontos de QI do que os indivíduos de controlo compatíveis. Um estudo coórtico prospectivo demonstrou que níveis baixos de tiroxina livre (T4 livre) às 12 semanas de gestação estão associados à disfunção do desenvolvimento psicomotor aos 10 meses de idade.

TRATAMENTO

Duas hormonas tiroideias, a levotiroxina (L-T4) e a liotironina (L-T3), estão disponíveis no Canadá. A L-T3 pode ser utilizada ocasionalmente quando é necessária uma acção rápida, mas não é tão aconselhada para terapêutica de substituição crónica uma vez que é necessária uma dosagem frequente e porque produz uma elevação transitória nas concentrações de triiodotironina.

Uma preparação à base de hormona dissecada, com origem em tiróides animais, está também disponível no Canadá. Contém tiroxina e triiodotironina, mas não é recomendada como alternativa primária para terapêutica da hormona tiroideia porque tem uma actividade biológica altamente variável.

A L-T4 é um tratamento de substituição seguro e eficaz para pacientes grávidas que sofrem de hipotiroidismo e não é teratogénico. Um grande estudo de caso-controle com base na população constatou que apenas 12 bebés nasceram com grandes malformações de mães com histórico de hipotiroidismo que estavam a receber tratamento com hormonas tiroideias durante a gravidez. Estes casos não revelaram qualquer padrão homogéneo de defeitos.

Admite-se que o hipotiroidismo materno grave durante o segundo trimestre pode resultar em défices neurológicos irreversíveis. A hipotiroxinemia materna (T4 livre abaixo do percentil 10 mais baixo e TSH na variável de referência de 0,15 a 2,0 mU/L) em fases mais avançadas podem conduzir a danos cerebrais fetais menos graves e parcialmente reversíveis. Até mesmo o tratamento parcial

do hipotiroidismo materno durante a gravidez aparenta benefícios para a descendência. Um estudo coórtico realizado recentemente constatou que o neurodesenvolvimento da criança não seria afectado de forma adversa pela hipotiroxinemia durante o primeiro trimestre se as concentrações de T4 livre fossem subsequentemente corrigidas. Deveríamos, então, tratar todas as grávidas com níveis elevados de TSH e sem hipotiroidismo clínico? Para se tomar esta decisão são necessários resultados de ensaios controlados e randomizados de tratamento.

AJUSTE DE DOSAGEM DE L-T4 DURANTE A GRAVIDEZ

Diversos estudos já confirmaram que as exigências da L-T4 na maioria das mulheres com hipotiroidismo aumentam substancialmente durante a gravidez. A absorção de T4 ocorre no intestino delgado e pode absorver 50% a 80% da dose. Se o estômago estiver vazio há uma maior absorção. O sucralfato, a resina colestiramina e o hidróxido de alumínio podem interferir na absorção de L-T4. A administração concomitante de fármacos que induzem enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP), principalmente a CYP3A4, tais como fenitoína, carbamazepina e rifampina, aumentam a excreção biliar de L-T4. As alterações hormonais e fisiológicas podem ser indicadoras da necessidade de ajustar as dosagens durante a gravidez.

Deve dar-se especial atenção às vitaminas pré-natais dado que estas contêm ferro e cálcio, ambas potenciais inibidoras da absorção de L-T4. Um estudo recente constatou que não era necessário realizar ajustes de dosagem de L-T4 caso as vitaminas pré-natais fossem tomadas 4 horas após a ingestão de L-T4.

MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DO L-T4

Uma vez que os efeitos adversos tanto para a mãe como para o bebé não se devem ao soro elevado de TSH *per se* mas às baixas concentrações de T4 livre, as decisões tomadas em relação ao tratamento deveriam ser baseadas em concentrações do soro de T4 livre e não nas concentrações do soro de TSH. Se se aumentasse a dosagem de L-T4 durante a gravidez, então esta deveria ser reduzida gradualmente após o parto e a função tiroideia deveria ser avaliada várias vezes.

LEVOTIROXIMA E AMAMENTAÇÃO

A quantidade de hormona tiroideia que é transferida para o leite materno é muito baixa para afectar os níveis de hormona tiroideia no plasma nos recém-nascidos.

A Academia Americana de Pediatria considera a L-T4 compatível com a amamentação e não relatou qualquer mudança visível nos lactentes cujas mães tomam L-T4.

Capítulo 34

Efeitos da exposição pré-natal à marijuana

Dr. Eran Kozer

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Tenho uma paciente de 27 anos grávida de 10 semanas. A paciente fuma marijuana duas a três vezes por semana, mas não usa outras drogas. Além disso fuma 20 cigarros por dia. Preocupam-me os efeitos da exposição à marijuana no bebê.

Resposta

Nem sempre é possível isolar o efeito da exposição à marijuana de outros possíveis confundidores no resultado de gravidez. Apesar da marijuana não estar estabelecida como um teratogéneo humano, estudos recentes bem-conduzidos sugerem que poderão haver efeitos negativos subtis nos resultados neurocomportamentais, a saber, distúrbios de sono, disfunção visual, hiperactividade, impassividade, falta de atenção e deliquência elevada.

A marijuana é uma droga preparada a partir da planta *Cannabis sativa*. Contém mais de 400 químicos, nomeadamente tetrahydrocannabinol (THC), o seu componente psicoactivo, que é rapidamente absorvido pelos pulmões e distribuído para a corrente sanguínea e é primariamente absorvido pelo fígado. A exposição do feto prolongada poderá ocorrer se a mãe for utilizadora regular dado que o THC atravessa a placenta e porque se pode encontrar níveis detectáveis em diversos tecidos até 30 dias após uma única utilização.

A tentativa de avaliação do resultado de uma exposição uterina à marijuana é complexa. Em muitos dos estudos realizados sobre a exposição à marijuana e resultado de gravidez, as mulheres que consomem marijuana também fumaram tabaco, consumiram álcool ou utilizaram outras drogas. Os efeitos da exposição à marijuana nem sempre podem ser isolados de outros possíveis confundidores.

Deve ter-se estas limitações em consideração quando há suspeitas de exposição pré-natal à marijuana.

EFEITOS NO FETO

Peso de nascimento Diversos estudos demonstraram uma pequena redução no peso de nascimento associada à utilização de marijuana durante a gravidez, no entanto outros estudos não conseguiram demonstrar este efeito. Uma meta-análise realizada recentemente combinou os resultados de 10 estudos diferentes sobre a utilização materna de cannabis e peso de nascimento e demonstrou apenas uma associação muito relativa entre estes dois factores. A maior redução no peso médio de nascimento para qualquer utilização de cannabis foi de 48 g (95% do intervalo de confiança [IC] 83 a 14 g). A utilização de cannabis pelo menos quatro vezes ao dia foi associada a uma redução maior de 131 g (95% IC 52 a 209 g) no peso médio de nascimento. Os autores concluíram que há evidências inadequadas de que a cannabis, na quantidade tipicamente consumida por grávidas, provoca baixo peso de nascimento.

Teratogenicidade A marijuana não foi implicada como teratogéneo humano. Não se observou qualquer padrão homogéneo de malformações que pudessem ser considerados característicos de exposição intrauterina à marijuana. De entre as 202 crianças expostas à marijuana no período pré-natal, a taxa de malformações graves não era mais alta do que a taxa entre as crianças cujas mães não utilizaram marijuana.

Mortalidade pós-natal A taxa de mortalidade durante os primeiros 2 anos de vida foi determinada em 2964 crianças. Cerca de 44% das crianças tiveram resultados positivos para drogas: 30,5% tiveram resultados positivos para cocaína, 20,2% para opiáceos e 11,4% para canabinoides. As taxas de mortalidade entre o grupo testado positivamente para canabinoides e o grupo testado negativamente para drogas não eram significativamente diferentes ($P > .3$).

Riscos de malignidades na infância Um estudo de caso-controle avaliou a exposição no útero e pós-natal a drogas em 204 crianças com leucemia não

linfoblástica aguda. Foi detectado um risco de 11 vezes mais ($P = .003$) para utilização materna de marijuana mesmo antes ou durante a gravidez. Estes dados devem ser interpretados com precaução dado que a taxa de exposição à marijuana no grupo de controle era inferior a 1%. Esta taxa foi muito mais baixa do que a taxa de 9% a 27% relatada por outros estudos e poderá representar reconstituição ou relação de factos neste grupo. Os factos podem aumentar a razão de probabilidade (RP) associada à exposição. Além das limitações deste estudo, outro estudo não conseguiu confirmar esta associação.

Outro estudo de caso-controle constatou um risco elevado de rabdomiossarcoma entre as crianças expostas à marijuana no útero. Neste estudo, foi impossível diferenciar entre os efeitos de outros agentes nos resultados porque muitas mulheres consumiram marijuana juntamente com outras drogas.

Os dados recentes são inconclusivos e são necessários estudos adicionais para determinar se a malignidade durante a infância é um verdadeiro risco para os fetos expostos à marijuana.

Efeitos neurodesenvolvimentais Os efeitos neurodesenvolvimentais a curto e a longo prazo na exposição pré-natal à marijuana não são claros. Uma vez que muitas mulheres que utilizam marijuana durante a gravidez também utilizam outras drogas ilícitas, existem dificuldades metodológicas na interpretação dos efeitos. Em diversos estudos constata-se que é também difícil isolar o efeito da marijuana de outros confundidores, tais como estatuto socioeconómico, estrutura familiar e personalidade da mãe. Apesar destas limitações, as evidências sugerem que a exposição à marijuana durante a gravidez provoca efeitos fetais adversos.

Os distúrbios de sono aos 3 anos de idade eram mais comuns na descendência de mulheres que utilizaram marijuana durante a gravidez do que nos indivíduos de controle. Os dois grupos eram semelhantes na idade materna, raça, rendimento, educação e abuso materno de álcool, nicotina e outras substâncias durante o primeiro trimestre.

O comportamento da criança foi avaliado aos 10 anos de idade em 635 crianças provenientes de famílias de baixo rendimento. A exposição pré-natal à marijuana foi associada à hiperactividade, impassividade, falta de atenção e deliquência elevada. Neste coorte, as mulheres que utilizaram marijuana eram

significativamente diferentes daquelas que não a utilizaram em muitos confundidores que poderiam afectar o desenvolvimento da criança. Apesar dos investigadores tentarem controlar estas variáveis, as diferenças comportamentais podem ser explicadas parcialmente por outros confundidores não reconhecidos. Em outro estudo realizado com 146 crianças entre os 9 e os 12 anos de idade, a exposição pré-natal à marijuana não foi associada à inteligência, memória ou défices de atenção. O estudo demonstrou que a exposição pré-natal à marijuana está associada a uma fraca disfunção visual.

Um exemplo das dificuldades associadas à avaliação dos resultados neurocomportamentais após exposição uterina à marijuana provém da Jamaica. Conduziu-se um estudo numa área em que a utilização da marijuana é muito comum, e em que as mulheres que utilizam grandes doses de marijuana têm uma melhor educação e são mais independentes do que mulheres que consomem pequenas quantidades de marijuana. No primeiro mês de idade, as crianças de mães utilizadores frequentes de marijuana tiveram melhores resultados na estabilidade económica, qualidade de atenção, irritabilidade e auto-regulação e foram avaliados como melhores provedores de cuidados. Os autores sugeriram que estas diferenças relacionavam-se com as características das mães que utilizavam marijuana.

No entanto, é possível que os efeitos neurocomportamentais associados à exposição uterina à marijuana, observados em estudos realizados em países ocidentais, estejam relacionados com as características socioeconómicas, comportamentais e psicológicas de mulheres que consomem marijuana durante a gravidez e não somente com a própria exposição.

A marijuana é, provavelmente, a droga ilícita mais comum utilizada durante a gravidez. Tendo em conta o número extenso de crianças com exposição pré-natal à marijuana, até mesmo uma pequena influência nos parâmetros neurocomportamentais poderiam ter um efeito notável na saúde pública.

MARIJUANA E AMAMENTAÇÃO

O tetrahydrocannabinol é transferido para o leite materno e os níveis podem ser até oito vezes superiores àqueles que se encontram na corrente sanguínea materna. A exposição à marijuana através do leite materno pode atrasar o desenvolvimento motor das crianças. A Academia Americana de Pediatria considera a utilização

de marijuana contra-indicada durante a amamentação. Aconselha-se a abstinência da utilização de todos os THC durante a amamentação.

Capítulo 35

Utilização da marijuana e amamentação

Myla Moretti, MSc

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes que está a amamentar utiliza marijuana para combater a dor crónica. É seguro amamentar?

Resposta

As mães lactantes deveriam abster-se de consumir canabinoides. O aconselhamento às mães a descontinuar a amamentação, se não são capazes de deixar de utilizar canabinoides, deve incluir os riscos conhecidos da fórmula de alimentação. A exposição aos canabinoides através do leite não demonstrou aumento de risco neonatal, no entanto não há estudos que o comprovem. De qualquer maneira, os bebés lactentes devem ser monitorizados de perto.

Apesar da utilização recreacional abundante de canabinoides por mulheres em idade reprodutora, sabe-se muito pouco sobre a relação entre utilização de marijuana e lactação. A *Motherisk Program's Alcohol and Substance Use Helpline* [=Linha de Ajuda sobre Utilização de Álcool e Substâncias do Motherisk Program] recebe cerca de três chamadas por semana a pedir aconselhamento sobre a utilização de marijuana por mães lactantes para fins recreacionais ou para problemas de saúde, tais como depressão, ansiedade ou dores. As questões surgem das próprias mães lactantes, amigos, parentes ou médicos que se preocupam com a exposição de bebés lactentes.

A marijuana é uma preparação crua das folhas e das pontas floridas de *Cannabis sativa*. Normalmente é fumada e inalada, mas também pode ser ingerida oralmente. Os efeitos psicológicos da marijuana incluem euforia, relaxamento, retardamento do pensamento e do tempo de reacção, percepção alterada, disfunção do desempenho motor e de coordenação, memória fraca a curto prazo, disfunção de discernimento e atenção, ataques de pânico, ansiedade,

tonturas e dificuldade geral em expressar por palavras pensamentos simples. Outros efeitos incluem aumento da taxa cardíaca, olhos vermelhos, tonturas, boca seca, aumento de apetite, náuseas, distúrbios respiratórios e disfunção do sistema imunitário.

O delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) é o principal componente psicoactivo da marijuana. Além do THC, o fumo da marijuana contém mais de 150 componentes. O THC é absorvido pelo tracto gastrointestinal e pelos pulmões e, por ser altamente lipofílico, é rapidamente distribuído pelo cérebro e tecido gordo e fica ligado de forma extensiva às proteínas plasmáticas (97%). O THC é metabolizado pelo fígado e tem uma meia-vida de 20 a 36 horas. Em utilizadores crónicos, a meia-vida pode prolongar-se até 4 dias porque se acumula na gordura corporal; pode ser detectado até um mês após a última utilização. É excretado através da urina e fezes durante um período prolongado.

A passagem do THC para o leite materno não foi extensivamente estudada. Um estudo realizado por Perez-Reyes e Wall em 1982 sugeriu que o THC é excretado para o leite materno humano em quantidades moderadas. Com base nas suas descobertas, 0,8% da ingestão materna de um charro ajustada ao peso seria ingerido por uma criança numa amamentação (i.e., o bebé receberia 0,8% da dose/kg da mãe). Em utilizadoras frequentes, a *ratio* do leite para o plasma (i.e., níveis no leite vs níveis no sangue materno) era tão elevada quanto 8:1. Estudos realizados em animais sugerem que a marijuana pode reduzir a quantidade de leite produzida através da supressão de produção de prolactina e possivelmente através de um efeito directo nas glândulas mamárias. Não existem dados humanos que corroborem estas observações.

Em 1990, um estudo realizado por Astley e Little sugeriram que a exposição ao THC através do leite materno no primeiro mês de vida poderia resultar numa diminuição do desenvolvimento motor no primeiro ano de idade. Nenhum estudo abordou adequadamente os efeitos neurodesenvolvimentais a longo prazo. A letargia, a menor frequência de amamentação e os tempos mais curtos de amamentação são outras das observações relatadas após exposição de bebés ao THC através do leite materno. A capacidade da mãe para cuidar da criança pode ficar comprometida pela marijuana, que pode afectar o humor e discernimento.

O leite materno é o melhor alimento para os bebés. Contém quantidades adequadas de carboidratos, proteínas, gorduras, minerais, vitaminas e

hormonas, assim como anti-corpos maternos. Psicologicamente, a amamentação facilita a ligação entre mãe e filho.

Com a utilização crónica, o THC pode acumular-se no leite materno humano em concentrações elevadas. Uma vez que o cérebro do bebé ainda se está a formar, o THC por afectar teoricamente o desenvolvimento do cérebro. É também importante evitar a exposição ambiental do fumo da marijuana ingerido pela mãe. As mães lactantes devem ser informadas sobre serviços adequados de aconselhamento.

Capítulo 36

Utilização da metformina durante o primeiro trimestre de gravidez: será seguro?

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Cameron J. gilbert, MSc

Pergunta

Uma paciente grávida com síndrome do ovário poliquístico (SOP) perguntou-me se a continuação da metformina, que começou a tomar para o tratamento de infertilidade antes de engravidar, era segura para o feto. A paciente ouviu dizer que a metformina é “um fármaco para diabetes”. É seguro tomar metformina durante o primeiro trimestre de gravidez e para além dele?

Resposta

Apesar da resposta tradicional de que os agentes hipoglicémicos orais são absolutamente contra-indicados durante a gravidez, as evidências de que a metformina é provavelmente segura durante o primeiro trimestre de gravidez e para além deste estão a aumentar. Os resultados de uma meta-análise recente conduzida pelo *Motherisk Program* não demonstraram aumento da incidência de grandes malformações, mas um potencial efeito protector neste universo de pacientes.

A SOP define-se pela presença de oligo-ovulação ou anovulação em combinação com hiperandrogenismo. Entre 5% a 7% das mulheres idade reprodutora têm SOP, constituindo uma das causas mais comuns de infertilidade anovulatória.

A metformina é actualmente aprovada pela *U. S. Food and Drug Administration* para o tratamento de diabetes tipo II. A monografia do produto mais actual continua a ter a gravidez na lista de contra-indicações para a utilização da metformina; contudo, tanto no Canadá como nos Estados Unidos, está a aumentar a não aprovação no tratamento de infertilidade provocada por SOP.

A metformina é conhecida por facilitar a concepção nas mulheres com oligomenorreia e SOP. Estudos recentes sugeriram que a utilização de metformina durante a gravidez diminui a incidência elevada de aborto espontâneo associado a SOP (30% a 50%) e a diabetes gestacional (31% em mulheres não tratadas vs 3% em mulheres tratadas).

ESTUDOS EM ANIMAIS

O facto de a metformina provocar ou não teratogenicidade em animais é controverso. Alguns estudos realizados em animais não encontraram qualquer evidência de teratogenicidade em doses tão elevadas quanto 600 mg/kg por dia. Um estudo demonstrou que a metformina em doses semelhantes aos níveis clínicos *in vivo* não tinham efeitos tóxicos directos no desenvolvimento embrionário de ratos. Outro estudo demonstrou que, apesar da exposição a biguanidos, fenformina e metformina estar associada a morte embrionária, a fenformina provoca uma maior toxicidade na cultura embrionária completa de ratos, sugerindo que a metformina possa ser mais segura durante a gravidez. No entanto, outros estudos sugeriram que a metformina induz uma baixa incidência de malformações em ratazanas. Para mulheres que tomam metformina para a terapêutica de SOP, a questão da teratogenicidade continua a ser um desafio uma vez que é difícil determinar se o potencial teratogénico é subsequente a um controle glicémico pobre ou subsequente a acções directas do próprio fármaco hipoglicémico oral.

EXPOSIÇÃO DURANTE O PRIMEIRO TRIMESTRE

O *Motherisk Program* conduziu recentemente um estudo coórtico retrospectivo sobre resultados de gravidez nas mulheres com SOP e uma meta-análise de todos os estudos publicados com dados sobre resultados de gravidez respectivos a grandes malformações. No estudo coórtico retrospectivo, 72 pacientes com SOP expostas à metformina foram comparadas com 48 pacientes com SOP que conceberam sem metformina em cinco clínicas de fertilidade diferentes. A prevalência de grandes malformações foi semelhante nos dois grupos. O grupo da metformina teve uma maior prevalência de gravidezes múltiplas e prematuridade. A prematuridade é um confundidor substancial de utilização concomitante de outros fármacos de fertilidade.

Os resultados da meta-análise são encorajadores. Nos cinco estudos incluídos na análise estatística, não se detectou nenhum aumento na taxa de grandes malformações e, de facto, a metformina pode ter um efeito protector em mulheres com SOP. No grupo tratado, foram registadas três malformações em 172 bebés (1,7%); no grupo de controle, registaram-se 17 malformações em 235 bebés (7,2%). A razão de probabilidade foi de 0,50 a favor do tratamento.

Resumindo, actualmente, nenhuma evidência na literatura demonstra que a utilização de metformina em mulheres com SOP está associada ao risco elevado de malformações. A maioria dos estudos aplicáveis à SOP restringiram a exposição ao primeiro trimestre, i.e., a metformina foi descontinuada logo que a gravidez foi diagnosticada. As evidências para além do primeiro trimestre são anedóticas neste momento. São necessários grandes estudos bem controlados em humanos. Para mulheres com diabetes mellitus não dependente da insulina, a insulina continua a ser considerada o tratamento de eleição durante a gravidez, apesar de se ter demonstrado que a gliburida não atravessa a placenta humana.

Capítulo 37

Estará o feto seguro quando os espermicidas falham?

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes utilizou espermicidas como método de contracepção. A paciente descobriu que estava grávida de 8 semanas apesar de usar a “espuma”. Uma vez que os espermicidas matam o esperma, como podemos ter a certeza de que não danificam o esperma que participam na fertilização?

Resposta

A literatura contém diversos relatórios que associam os espermicidas a resultados fetais adversos. Este facto conduziu a muitos comentários e litígios, especialmente nos Estados Unidos. Huggins et al. sugerem três mecanismos de acção possíveis caso os espermicidas sejam teratogénicos: o espermicida pode ter sido absorvido pelas paredes vaginais antes da concepção e danificado o óvulo; o esperma pode ter sido danificado, mas não desactivado, pelo espermicida e subsequentemente pode ter fertilizado o óvulo; e o espermicida pode ter sido absorvido após a fertilização e danificado directamente o embrião. Uma quarta possibilidade, sugerida por Bracken e Vita, seria a de que o esperma poderia transportar o espermicida para o óvulo, interferindo assim com a genética da mãe.

Alguns estudos produziram resultados conflituosos. A meta-análise é um método estatístico para obtenção de uma estimativa quantitativa geral do efeito de um fármaco na reprodução, especialmente quando há um conflito. Esta técnica tem sido utilizada extensamente em casos como estes e está a ganhar cada vez mais popularidade na medicina. Recentemente estudámos a relação entre a utilização de espermicidas pela mãe e os resultados fetais adversos subsequentes através de uma meta-análise. Nove estudos de investigação da teratogenicidade foram de encontro aos critérios de inclusão; o sumário da razão de probabilidade do método de Mantel-Haenszel foi de 1,02 (95% do Intervalo de Confiança [IC]

0,78 a 1,32). As análises χ^2 foram de 0,10 para significância da unidade ($P = 0,748$) e de 8,73 para homogeneidade de efeitos ($P = 0,365$). Estudos de comparação entre anomalias específicas com outras anomalias também não indicaram qualquer associação (razão de probabilidade = 0,96; 95% IC 0,72 a 1,28). Estudos de investigação de outros eventos adversos (aborto espontâneo, mortinascimento, baixo peso de nascimento, prematuridade, incidência elevada de nascimentos femininos) também apresentaram resultados negativos. O d de Cohen, o tamanho do efeito geral determinado pelo método de Tukey, foi de -0,001 (95% IC -0,018 a 0,017). Estes resultados indicam que a utilização de espermicidas pelas mães não está associada a resultados fetais adversos.

Uma vez que as taxas de resultados reprodutivos adversos espontâneos são muito baixas, a maioria dos estudos que tentam estabelecer relações entre potenciais teratogêneos e resultados não conseguem recrutar casos suficientes de forma a chegar a um nível adequado de poder estatístico. Os médicos e cientistas, numa tentativa de determinar se um fármaco ou químico é um potencial teratogêneo humano, muitas vezes têm de decidir quais dos estudos que apresentam resultados opostos são mais credíveis.

A meta-análise permite que os dados de estudos diferentes possam ser combinados para que se chegue a um poder estatístico adequado. A maior crítica ao método é de que os “bons” estudos são combinados com “maus” estudos e assim cada um recebe peso igual. Contudo, quando se conduz uma meta-análise de forma adequada, o problema desaparece. Se um revisor cego inclui ou exclui estudos de acordo com os critérios presentes, os problemas metodológicos são minimizados.

Com a atmosfera litigiosa à volta da saúde hoje em dia, temos de desenvolver e cristalizar ferramentas científicas suficientemente poderosas para desqualificar os efeitos devastadores de casos inválidos apresentados aos júris. Classicamente, os estudos apresentados por queixosos (normalmente pais de crianças com malformações) devem ficar contra estudos conflituosos apresentados por defensores (normalmente produtores farmacêuticos, médicos ou ambos). Não se espera que os advogados, júris e médicos sejam capazes de avaliar estudos singulares isolados do contexto estatístico de todas as evidências disponíveis. A meta-análise é a única abordagem que combina os dados e dá origem a uma estimativa geral de risco.

Para além das vantagens inerentes, a meta-análise leva os revisores a avaliar os métodos e resultados de cada estudo atentamente de forma a determinar a aceitabilidade para inclusão. O valor da utilização de revisores cegos é evidente por si própria.

A meta-análise deste estudo demonstrou que a utilização de espermicidas pelas mães não está associada a malformações fetais ou a quaisquer outros resultados anormais relatados. Esperamos que estes resultados, na base de todos os estudos disponíveis, ajudarão a parar o fluxo de litígios desnecessários e sem fundamentos. Também esperamos que a meta-análise se torne o método padrão para avaliação de resultados reprodutivos após exposição a fármacos, químicos, radiação e infecções durante a gravidez.

Capítulo 38

Fármacos para supressão de ácido gástrico durante a gravidez

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes sofre de uma forma grave de refluxo gastro-esofágico e regurgitação. A paciente concebeu há pouco tempo. Tentou controlar o problema com um agente anti-ácido mas não conseguiu. Estou hesitante em prescrever-lhe um fármaco para supressão de ácido gástrico. O que recomenda?

Resposta

Os fármacos de supressão de ácido gástrico, nomeadamente os bloqueadores de H2 e omeprazol, não aparentam provocar riscos teratogénicos consideráveis em humanos. Apesar da maior e mais vasta experiência com ranitidina do que com omeprazol, ambos devem continuar a ser os fármacos de eleição hoje em dia. A rápida acumulação de dados sobre omeprazol e os resultados iniciais positivos podem significar que este fármaco poderá ser adicionado como terapêutica de primeira linha.

O refluxo gastro-esofágico é um distúrbio comum mas penoso durante a gravidez. A azia afecta 30% a 50% das grávidas e tende a agravar com o avançar da gravidez. A pressão no esfíncter esofágico inferior diminui e as respostas adaptáveis ao esfíncter podem ficar inibidas. Não está esclarecido se o estrogénio, a progesterona ou ambos influenciam o tonus do esfíncter. A dor abdominal superior, a regurgitação e a azia podem ser graves e a terapêutica pode tornar-se obrigatória. Algumas mulheres limitam-se a fazer uma refeição por dia devido aos sintomas pós-prandiais graves; outras são forçadas a dormir na vertical durante a noite.

O principal objectivo do tratamento é aliviar os sintomas. Os fármacos de supressão de ácido gástrico eficazes estão agora disponíveis para o tratamento de úlcera gástrica e péptica, esofagite de refluxo e síndrome de Zollinger-Ellison. Os dados acerca da segurança dos fármacos de supressão de ácido gástrico

durante a gravidez humana são, contudo, escassos. De modo a abordar este assunto, procurámos literatura publicada pela MEDLINE e pela EMBASE até 1997 com palavras-chaves como omeprazol e antagonistas dos receptores H₂ (MeSH¹ exploded), combinadas com *gravidez* e *anomalia, induzida por fármaco* (MeSH exploded).

SEGURANÇA DA UTILIZAÇÃO DOS BLOQUEADORES DE H₂ NO INÍCIO DA GRAVIDEZ

Todos os bloqueadores de H₂ atravessam a placenta humana. Contudo, os estudos toxicológicos reprodutivos realizados em animais não conseguiram demonstrar a teratogenicidade de qualquer bloqueador de H₂. É necessário salientar que não há dados animais consistentes que provem que a cimetidina provoca efeitos antiandrogénicos no útero. Nenhuma fiscalização de pós-venda no mercado conduzida por fabricantes de fármacos norte-americanos, nem cinco relatórios anedóticos sobre a exposição durante o primeiro trimestre à cimetidina ou cinco sobre a exposição à ranitidina, nem o registo de estudos de ligação e o *Michigan Medicaid Surveillance Study [=Estudo de Fiscalização da Medicaid do Michigan]* (conduzido de 1985 a 1992 analisando o efeito da cimetidina em 480 pacientes, da ranitidina em 516 pacientes e da famotidina em 33 pacientes) relataram evidências de teratogenicidade.

No único estudo prospectivo realizado sobre este tópico, foram recrutadas 178 (77,4%) de 230 mulheres possíveis que contactaram o *Motherisk Program* acerca da utilização de bloqueadores de H₂ durante a gestação. Os resultados de gravidez foram comparados com os de 178 indivíduos de controle combinados pela idade, tabagismo e consumo de álcool. A maioria das pacientes ingeriu ranitidina (71%, dose média de 258±99 mg/dia); outras tomaram cimetidina (16%, 487±389 mg/dia), famotidina (8%, 32±10 mg/dia) e nizatidina (5%, 283±139 mg/dia). A indicação primária foi de azia (41%), seguida de úlcera péptica (30%), dor epigástrica (17%) e outras patologias (12%), que incluíam profilaxia de ulceração mucosa. Não se registou aumento de grandes malformações seguidas da exposição a bloqueadores de H₂ após o primeiro trimestre: 3 de 142 (2,1%) utilizadoras de bloqueadores de H₂ tiveram crianças

¹ NT – Abreviatura de *Medical Subject Headings*

com grandes malformações em comparação com 5 de 143 (3,5%) indivíduos de controle ($P = 0,55$; diferença média de 1,4% [95% do intervalo de confiança 5,2±2,4]).

Deste modo, não há evidências que indiquem que a exposição aos bloqueadores de H2 durante o primeiro trimestre esteja associada ao risco elevado de grandes malformações acima do risco basal de 1% a 3% em todas as gravidezes. Contudo, para as pacientes que recebem terapêutica a longo-prazo, será prudente rever a indicação para a medicação, especialmente à luz de evidências recentes que demonstram um forte papel etiológico para infecção por *Helicobacter pylori* na ulceração gástrica e duodenal; ainda não se sabe exactamente qual o papel desta infecção na dispepsia não ulcerosa. Foram recomendados vários regimes para a terapêutica de *H. pylori*.

SEGURANÇA DA UTILIZAÇÃO DE BLOQUEADORES DE H2 EM ESTADO AVANÇADO DE GRAVIDEZ

O diagnóstico clínico de refluxo gastro-esofágico é claro quando a paciente descreve uma dor retro-esternal que irradia até ao pescoço, muitas vezes depois de se deitar. Uma vez que as complicações do refluxo não são comuns durante a gravidez, o objectivo terapêutico é o alívio de sintomas.

Deve recomendar-se primeiramente a mudança de estilo de vida para todas as pacientes com refluxo sem complicações. Apesar dos ensaios clínicos não terem comprovado que estas medidas são eficazes, não deixam de ser seguras, não dispendiosas e aparentam ser eficazes em muitos pacientes. Estas medidas incluem elevar a cabeceira da cama, evitar lanches antes de dormir ou refeições tardias, optar por comida baixa em gorduras, deixar de fumar e controlar os sintomas com anti-ácidos ou ácido algínico.

Há pouca informação sobre o efeito que os bloqueadores de H2 têm nos resultados fetais ou neo-natais quando utilizados em estado avançado de gravidez. No estudo do *Motherisk*, os aspectos do resultado de gravidez ou saúde do recém-nascido (incluindo prematuridade e baixo peso de nascimento) não diferiram entre os utilizadores de H2 e os indivíduos de controle, mesmo que só tenham sido analisados 22% dos recém-nascidos expostos aos bloqueadores de H2. Nem mesmo a incidência de icterícia diferiu entre grupos (9,7% [16/164] dos utilizadores vs 14,9% [24/161] dos indivíduos de controle, $P = 0,16$). Apesar

da remoção renal e hepática dos bloqueadores de H₂ poder ser mais lenta nos recém-nascidos, apenas foi relatado um caso de icterícia colestática não explicada após exposição à cimetidina durante o terceiro trimestre. Este facto deverá ser interpretado à luz da literatura de anestesia obstétrica, que não documentou efeitos secundários neo-natais induzidos pelos bloqueadores de H₂ quando estes fármacos foram administrados no parto. Contudo, são necessários mais estudos para confirmar a segurança destes agentes no fim da gravidez.

Os agentes anti-secretórios, por comparação à maioria das outras classes de fármacos, são notoriamente bem tolerados. Os relatórios de reacções anafilactóides maternas à ranitidina devem ser interpretadas neste contexto.

SEGURANÇA DO OMEPRAZOL

Demonstrou-se que o omeprazol, um inibidor da bomba de protões, é muito eficaz no tratamento de úlceras gástricas e duodenais e é o fármaco de eleição para a esofagite de refluxo. Apesar de atravessar a placenta, estudos realizados em animais não conseguiram demonstrar teratogenicidade induzida pelo fármaco seguida de doses de 250 a 500 vezes da dose recomendada para humanos. Os dados humanos são escassos e consistem de alguns relatórios de caso e relatórios espontâneos aos fabricantes. Nestes relatórios não se encontrou consistência no tipo de anomalia relatada ou estágio de gravidez quando a mãe foi exposta ao omeprazol. O *Motherisk Program* conduziu o primeiro estudo coórtico prospectivo. 113 grávidas foram expostas ao omeprazol e não demonstraram nenhuma diferença significativa na incidência de grandes malformações nas suas crianças. As mulheres expostas e os indivíduos de controle eram semelhantes em muitos aspectos, a saber, idade gestacional na altura do parto, número de partos prematuros, peso de nascimento, tipo de parto e problemas de saúde neo-natais.

Com base em informações recentes, conclui-se que os fármacos anti-secretórios são seguros durante a gravidez. Uma vez que estes fármacos são eficazes e livres de efeitos secundários graves e porque as grávidas sofrem frequentemente de refluxo gastro-esofágico, garantimos que esta informação é segura.

Capítulo 39

Aconselhamento para grávidas que recebem tratamento com paroxetina

Adrienne Einarson, RN

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Sempre assegurei às minhas pacientes que tomar inibidores selectivos de recaptação da serotonina (ISRS) durante a gravidez não aumentaria o risco de terem crianças com grandes malformações. Contudo, li recentemente o aviso da *Health Canada* sobre o lançamento de um estudo pela *Glaxo Smith Kline* (GSK), que afirma que as crianças expostas à paroxetina podem correr o risco elevado de malformações congénitas, nomeadamente de defeitos cardíacos. Alguns dos meus colegas ouviram falar destas pacientes grávidas que estão a tomar paroxetina e perguntaram-me se devem parar o tratamento. Como devo aconselhá-los?

Resposta

O novo aviso baseia-se em estudos não paritários e não publicados. Este aviso ignorou dois estudos publicados que não conseguiram demonstrar esta associação nem uma associação para os ISRS como uma classe. Os dados sugerem que, mesmo na existência de risco, este é muito pequeno. O aviso não revela os detalhes das malformações cardíacas nestes estudos. Muitos casos de defeito do septo ventricular, a malformação cardíaca mais comum, resolvem-se espontaneamente. Antes de se preocuparem, as mães devem saber que um fármaco não pode provocar malformações cardíacas após o primeiro trimestre. O insucesso do tratamento de depressão durante a gravidez pode ter ramificações negativas significativas tanto para a mãe como para a criança, e é um forte indicador de depressão pós-parto.

Até à data, nenhum dos ISRS foi associado ao aumento de risco de grandes malformações, nomeadamente anomalias cardiovasculares. Recentemente, a GSK lançou um consultivo que foi subsequentemente integrado no Conselho

Consultivo de Saúde do Canadá, indicando que as crianças expostas à paroxetina na altura da organogénese corriam um risco mais elevado de terem malformações congénitas, especialmente defeitos cardiovasculares (do septo ventricular). Esta informação baseou-se num estudo epidemiológico, retrospectivo e não publicado, conduzido pela GSK, e em três resumos apresentados em conferências científicas.

O estudo da GSK alegou uma prevalência de grandes malformações de 4%, sendo que 2% são de malformações cardiovasculares. Alwan et al. apresentaram um estudo de caso-controle que demonstrava um risco levado de grandes malformações em geral, mas sem qualquer associação a defeitos cardiovasculares. Wogleus et al. alegaram um pequeno aumento de malformações cardiovasculares com base num estudo de base de dados de prescrições em que não se sabia se as grávidas tinham realmente tomado a medicação. Por fim, Diav-Citrin et al. apresentaram um estudo comparativo prospectivo que também demonstrava um pequeno aumento nas taxas de defeitos cardiovasculares (1,9%). Actualmente, estes dados baseiam-se em estudos não paritários e não publicados. Deste modo, é preciso cuidado extremo em aceitá-los como factos científicos. É de se notar que as malformações cardíacas são comuns na população em geral, ocorrendo em aproximadamente 1% de todos os nascimentos. Além disso, não se sabe os detalhes das malformações cardiovasculares e algumas podem ser, em qualquer destes relatórios preliminares, insignificantes. Por exemplo, uma grande proporção de defeitos do septo ventricular (do tipo muscular) resolvem-se espontaneamente. Os dados sugerem que mesmo que haja um risco de malformação, é de magnitude marginal. É importante relevar que não se detectou esta associação com outros fármacos ISRS. Até à data não há evidências de que, numa classe de fármacos, apenas um agente esteja associado ao risco elevado de defeitos congénitos enquanto que os outros não demonstram esta associação. Esta associação sugerida não foi encontrada em estudos publicados anteriormente sobre a paroxetina. Ericson et al. publicaram um estudo de 122 casos de exposição embrionária à paroxetina e não foram demonstradas diferenças nas taxas de defeitos cardiovasculares entre a paroxetina e os indivíduos de controle. À semelhança, o *Motherisk* publicou um estudo de 267 mulheres expostas aos ISRS

QUADRO 39-1

LINHAS DE ORIENTAÇÃO DO *MOTHERISK* PARA ADMINISTRAÇÃO DE PAROXETINA E OUTROS ISRS EM GRÁVIDAS

- Assegurar-se de que o diagnóstico e os sintomas permitem um antidepressivo.
- Assegurar-se de que a mulher está a tomar uma dose adequada que permita controlar os sintomas. Muitas mulheres necessitam de aumentar a dose no final da gravidez.
- Um ultrassom ou um ecocardiograma fetal podem detectar malformações cardiovasculares.
- Nunca descontinuar o fármaco a “ressaca” a frio (“*cold turkey*”), deve reduzir-se aos poucos.

em que foram descritos dois defeitos cardiovasculares. Um deles ocorreu entre os 97 fetos expostos à paroxetina, uma taxa semelhante aos outros ISRS (1/169). Além disso, reanalisámos a nossa meta-análise recente de anomalias congénitas com ISRS em comparação aos indivíduos de controle e não se detectou um risco elevado de malformações cardíacas para ISRS como uma classe. Por último, um estudo extenso de caso-controle realizado na Suécia não conseguiu demonstrar qualquer associação entre malformações cardíacas e ISRS (Razão de Probabilidade [RP] 0,95, 95% do Intervalo de Confiança [IC] 0,62-1,44). Existem ao todo três estudos publicados e paritários que não demonstram aumento de taxas de malformações cardíacas com a utilização da paroxetina. Um dos quatro relatórios recentes não publicados também não encontrou risco elevado de malformações cardiovasculares, enquanto que três demonstraram um pequeno risco aparente.

O insucesso no tratamento da depressão durante a gravidez pode ter ramificações negativas significativas tanto para a mãe como para a criança e, notavelmente, é um forte indicador de depressão pós-parto, que por vezes pode ter consequências trágicas.

Como seria de esperar destes relatórios desequilibrados, muitas mulheres descontinuaram, lamentavelmente, o Paxil mesmo depois do primeiro trimestre, quando já não se pode criar malformações cardíacas. As mulheres devem discutir com os seus médicos estas informações e tomar uma decisão informada, quer seja continuar esta medicação durante a gravidez quer não. Como se pode ver no quadro 39-1, pode oferecer-se às pacientes interessadas um ultrassom e

ecocardiograma para descartar problemas cardíacos fetais no início da gravidez. Os antidepressivos nunca devem ser interrompidos de forma abrupta uma vez que podem ter ramificações graves para a mãe. Se uma mulher decidir, após discussão com o médico, descontinuar a paroxetina, o fármaco deve ser reduzido aos poucos durante um número de semanas.

Capítulo 40

Descontinuar antidepressivos e benzodiazepinas antes da gravidez

Adrienne Einarson, RN

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Duas das minhas pacientes planeiam engravidar. Uma está a tomar paroxetina e a outra lorazepam. Discutimos o que fazer quando engravidassem e decidiu-se que deveriam parar de tomar estes medicamentos logo que a gravidez fosse confirmada. Será a decisão mais acertada?

Resposta

A decisão de descontinuar estes medicamentos durante a gravidez deve basear-se em evidências científicas e não naquilo “que se ouve dizer” sobre as mulheres não deverem tomar medicamentos psicotrópicos durante a gravidez. Estudos epidemiológicos recentes documentaram a segurança relativa destes medicamentos, pelo que as mulheres não se devem sentir obrigadas a deixar de os tomar quando engravidam. Se, após receber informação adequada e baseada em evidências, a mulher decidir parar de tomar os medicamentos, estes devem ser reduzidos aos poucos para evitar a síndrome de descontinuação abrupta.

Os distúrbios depressivos e de ansiedade são comuns entre as mulheres em idade fértil, e muitas vezes prescreve-se antidepressivos e benzodiazepinas para estes distúrbios. Apesar de muitos destes fármacos serem considerados não teratogénicos, o receio de os tomar durante a gravidez persiste. Por alguma razão, parece haver maior receio em tomar fármacos psicotrópicos do que outro tipo de medicação; provavelmente porque as doenças para que são prescritos continuam a acarretar um determinado estigma. Pudemos ilustrar estes factos num relatório realizado recentemente sobre a segurança da equinácea durante a gravidez, em que 94% das mulheres no estudo entenderam que a utilização desta

erva durante a gravidez era seguro, apesar de nenhum estudo ter confirmado a sua segurança.

A descontinuação repentina de antidepressivos pode fazer com que as pacientes tenham sintomas de descontinuação ou reemergência do distúrbio psiquiátrico primário. (O termo *descontinuação* é preferível a *abstinência*, dado que implica vício ou dependência).

Os antidepressivos têm um risco de abuso extremamente baixo, pelo que não são considerados agentes que provocam dependência. Entre os sintomas de descontinuação encontram-se distúrbios gerais somáticos, gastrointestinais, afectivos e de sono, que tendem a ocorrer de forma abrupta em dias ou semanas após paragem ou redução da dosagem. A reemergência da depressão ocorre mais gradualmente. A reinstituição de antidepressivos mitiga os sintomas de descontinuação num dia, mas podem ser necessárias semanas para que se sintam os efeitos benéficos sobre a depressão.

Apesar de se poder abusar das benzodiazepinas, a maioria das pacientes não o faz. No entanto, a dependência das benzodiazepinas está bem documentada e caracteriza-se por perda do controlo da utilização do fármaco, aumento da dosagem e tempo extenso na aquisição e utilização do fármaco ou a recuperar dos seus efeitos. As pacientes que dependem fisicamente das benzodiazepinas, mesmo que conheçam os critérios de *abuso* ou *dependência* do *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais* (4ª Edição), podem ter sintomas após a descontinuação abrupta. Os sintomas podem durar semanas ou meses e podem ocorrer mesmo quando se interrompe doses terapêuticas de repente. As pacientes relatam ansiedade excessiva, palpitações, insónia, humor instável e inquietação, podendo também sofrer de distúrbios perceptuais, principalmente visuais e auditivos. Podem também ocorrer ataques, psicose e delírios.

Publicámos recentemente um estudo que documentava os efeitos adversos de 36 mulheres que telefonaram para o *Motherisk Program* após descontinuação abrupta de antidepressivos ou benzodiazepinas (28 descontinuaram a medicação por aconselhamento médico). Antes de engravidarem, estas mulheres tinham a depressão controlada. Pararam a medicação apenas por receio de prejudicar os bebés. Todas as mulheres sofreram de síndrome de descontinuação abrupta; 11 relataram pensamentos suicidas subsequentes e 4 foram hospitalizadas mais

tarde. Uma mulher fez um aborto terapêutico e outra substituiu álcool por uma benzodiazepina. Após aconselhamento do *Motherisk*, dois terços reiniciaram a medicação em alguns dias. Todas as crianças das mulheres que reiniciaram a medicação nasceram normais e saudáveis. Os médicos deveriam garantir que as grávidas com distúrbios psiquiátricos recebem informações baseadas em evidências que equilibrem os benefícios do tratamento com os efeitos adversos sem provas em bebês por nascer.

Capítulo 41

Riscos da depressão não tratada durante a gravidez

Adrienne Einarson, RN

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes, que estava a tomar um antidepressivo para depressão maior, está grávida e não deseja continuar a medicação. Penso que ela precisa de continuar a tomá-la. No entanto, a paciente mostra-se segura de querer parar por achar que pode colocar o bebé em risco. Há evidências de que o não tratamento da depressão durante a gravidez coloca o bebé em risco?

Resposta

Um corpo de literatura crescente de investigação sobre os efeitos do não tratamento da depressão na mãe e no feto em crescimento sugere que a depressão não tratada está associada a resultados fetais adversos e a um risco mais elevado de morbilidade materna, nomeadamente tentativa e ideação suicidas e depressão pós-parto.

Sabe-se que as mulheres em idade fértil sofrem frequentemente de depressão maior, sendo mais prevalente entre os 25 e os 44 anos de idade. As estimativas do risco de tempo de vida em amostras de comunidades de mulheres grávidas varia entre 10% e 25%. Apesar de se ter demonstrado a segurança de antidepressivos comuns durante a gravidez, por vezes as mulheres decidem descontinuar estes medicamentos logo que a gravidez é diagnosticada por medo de prejudicar os bebés.

A literatura que examinou o risco de depressão não tratada durante a gravidez sugere que os sintomas psicopatológicos durante a gravidez têm consequências fisiológicas para os fetos. Também se postulou que a depressão resulta em comportamentos arriscados que podem afectar indirectamente os resultados obstétricos.

COMPORTAMENTO DE RISCO

Estudos descobriram que uma doença mental pode afectar o estatuto funcional da mãe e a sua habilidade para adquirir cuidados pré-natais e evitar comportamentos perigosos. Uma doença mental pode também afectar a capacidade de decisão ao provocar distorções cognitivas e, conseqüentemente, uma fraca comparência a clínicas pré-natais e malnutrição (que pode conduzir a um baixo peso de nascimento da criança).

As mulheres deprimidas têm uma maior tendência para fumar e ingerir álcool ou outras substâncias, que podem comprometer a gravidez. As mulheres deprimidas podem demonstrar uma função social deteriorante, afastamento emocional e preocupação excessiva com a capacidade futura de exercício parental. Relatam preocupação excessiva com a gravidez, mostram menor tendência para comparecer a visitas obstétricas regulares e não seguem os conselhos pré-natais. Tomam vitaminas pré-natais com menos frequência do que as mulheres não deprimidas e têm menos conhecimento sobre os benefícios do ácido fólico. Todos estes comportamentos prevêm um resultado de gravidez fraco.

A depressão grave também acarreta o risco de comportamentos auto-prejudiciais, psicóticos, impulsivos e perigosos que podem afectar a gravidez. Quando as pacientes recusam tratamento, os médicos devem monitorizá-las para a hipótese de crises, tais como tentativas de suicídio, função social deteriorante, psicose e incapacidade de seguir os conselhos obstétricos.

LIGAÇÕES A RESULTADOS ADVERSOS

A depressão não tratada durante a gravidez foi relacionada com outros resultados adversos, tais como aborto espontâneo, aumento da resistência da artéria uterina, pequena circunferência da cabeça, índices de Apgar baixos, necessidade de cuidados especiais neonatais, retardamento do crescimento neonatal, parto prematuro e bebés com níveis elevados de cortisol à nascença. Estudos também sugerem que as grávidas deprimidas exigem mais partos operativos e relatam o parto como mais dolorosos, o que significa que exigem mais analgesia epidural. A hipertensão gestacional e pré-eclampsia subsequente também foram relacionadas com a depressão não tratada durante a gravidez. Pensa-se que a psicopatologia durante a gravidez afecta o ambiente uterino e, por isso, poderá

ter efeitos nos resultados fetais. Teorias actuais sugerem que a depressão aumenta a excreção de hormonas vasoactivas na mãe, e que estas hormonas servem de intermediárias no resultado do parto. São necessárias mais pesquisas para descobrir qual o mecanismo exacto.

Também é evidente que os riscos da depressão não tratada não terminam no parto. As mulheres com depressão pré-natal não tratada correm também o risco elevado de depressão pós-parto. Estudos demonstraram que estas mulheres são menos capazes de cumprir deveres maternos e de se relacionarem com as crianças.

Um estudo encontrou bebés com risco elevado de parto prematuro (< 37 semanas), baixo peso de nascimento (< 2500 g) e tamanho inferior para a idade gestacional (percentil < 10) cujas mães tinham índices de *Beck Depression Inventory* (BDI) de 21 ou mais e que não estavam a receber tratamento. O stresse e a depressão pré-natais também foram significativamente associados ao baixo peso de nascimento da criança e ao tamanho inferior para a idade de nascimento. Um estudo recente sobre mulheres de classe social mais baixa descobriu que a depressão estava associada a bebés com crescimento fetal restrito e ao tamanho inferior para a idade gestacional. Há também uma associação clara entre os níveis elevados de hormonas hipotalâmicas, pituitárias e placentárias em mulheres deprimidas e a ocorrência de parto prematuro.

Estudos investigaram a ligação entre depressão e pré-eclampsia. O excesso de trabalho, a depressão e a ansiedade podem aumentar o risco desta condição, mas o stresse da vida diária não foi associado. Na Finlândia, 623 mulheres nulíparas com baixo risco de pré-eclampsia tiveram um primeiro trimestre saudável e, mais tarde, às 12 semanas de gestação, foram testadas para depressão e ansiedade. A depressão (razão de probabilidade 2,5, 95% do intervalo de confiança 1,2 a 5,3) e a ansiedade foram associadas ao risco elevado de pré-eclampsia.

CONCLUSÃO

Um corpo crescente de literatura sugere que o risco de efeitos adversos da depressão não tratada na gravidez é elevado. Uma vez que se demonstrou que os inibidores selectivos de recaptção da serotonina eram seguros durante a gravidez, a ratio risco-benefício é bem clara.

Capítulo 42

Antidepressivos no período final da gravidez – como aconselhar as mulheres?

Sanjog Kalra, MSc

Adrienne Einarson, RN

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

À luz da atenção negativa e recente dos meios de comunicação à utilização dos antidepressivos no final da gravidez, muitas das minhas pacientes descontinuaram ou querem descontinuar os medicamentos antidepressivos. Qual a melhor maneira de as aconselhar a tomar os antidepressivos no final da gravidez?

Resposta

A utilização de antidepressivos durante o terceiro trimestre foi ocasionalmente associada a uma síndrome transitória parecida com a abstinência neonatal caracterizada por nervosismo, dificuldades respiratórias auto-limitadas e problemas com a amamentação. Ao aconselhar as pacientes, o risco destes efeitos adversos devem ser balançados com os riscos associados à depressão não tratada no final da gravidez. A descontinuação abrupta de medicamentos psicotrópicos foi associada a sintomas físicos (ex.: abstinência) e psicológicos (ex.: pensamentos suicidas).

A Organização Mundial de Saúde identificou a depressão como causa principal de morbidade no século XXI. Espera-se que a depressão seja a segunda maior causa a nível mundial do fardo das doenças em 2020. Dado que a depressão é cerca de três vezes mais comum em mulheres do que em homens e que o pico de prevalência ocorre entre os 25 e os 44 anos de idade, muitas mulheres necessitam de tratamento antidepressivo durante a gravidez.

Um corpo crescente de evidências confirma a segurança fetal dos antidepressivos comuns utilizados durante a gravidez. Diversos estudos

controlados e prospectivos examinaram a segurança física e neurodesenvolvimental dos antidepressivos tricíclicos, assim como dos inibidores selectivos de recaptação da serotonina (ISRS) e dos inibidores selectivos da recaptação de norepinefrina (IRSN) durante o primeiro trimestre e ao longo da gravidez.

Alguns estudos descreveram uma síndrome de adaptação neonatal fraca em recém-nascidos cujas mães tomaram antidepressivos ISRS, IRSN e tricíclicos num período próximo do parto. Apesar de ainda não ter sido claramente definido, os efeitos adversos mais comuns associados a esta síndrome são nervosismo, maioritariamente auto-limitado e transitório, fraqueza muscular e dificuldades respiratórias que por vezes exigem a utilização de um ventilador. Actualmente, o *Motherisk* recomenda que as crianças de mães que tomaram antidepressivos no final da gravidez sejam monitorizadas de perto por mais tempo do que as típicas 24 a 48 horas após o parto.

A *Health Canada* publicou recentemente um consultivo que sugeria que as mulheres e os seus médicos consideram diminuir aos poucos a dose destes medicamentos no final da gravidez. Após este consultivo ter aparecido nos meios de comunicação, o *Motherisk Program* recebeu muitas chamadas de mulheres preocupadas e dos seus médicos a perguntar se era seguro tomar antidepressivos no final da gravidez. Algumas mulheres relataram ter descontinuado abruptamente medicamentos antidepressivos.

Ao avaliar os riscos e benefícios dos antidepressivos durante a gravidez, os médicos têm de considerar os riscos de descontinuar estes medicamentos próximo do parto e os riscos da depressão não tratada durante o terceiro trimestre. Os riscos neonatais aparentam ser limitados ao desenvolvimento de uma fraca adaptabilidade neonatal em 10% a 30% dos bebés.

A depressão não tratada durante a gravidez foi associada a aborto espontâneo, complicações perinatais, risco elevado de pré-eclampsia, índices de Apgar neonatais baixos e admissões elevadas nas unidades de cuidados intensivos neonatais. A ramificação materna mais grave da depressão não tratada durante a gravidez é um risco elevado de depressão pós-parto, que pode ter consequências trágicas.

Entre as mulheres grávidas, a descontinuação abrupta de antidepressivos foi associada a sintomas de abstinência, a saber, náuseas e vômitos, diarreia, suores,

ansiedade e ataques de pânico, oscilações de humor e pensamentos suicidas. A descontinuação abrupta de medicamentos pode também fazer com que a condição psiquiátrica primária reapareça.

Os efeitos adversos em mães e bebês de depressão não tratada durante a gravidez em combinação com os conhecidos (graves) riscos associados à descontinuação abrupta de medicamentos psicotrópicos parecem prevalecer sobre o risco de adaptação neonatal fraca transitória em apenas alguns recém-nascidos expostos a antidepressivos durante o terceiro trimestre.

Após consulta com os médicos, as mulheres que decidirem descontinuar ou reduzir aos poucos as doses de antidepressivos devem fazê-lo de forma gradual durante algumas semanas. O humor da mulher e o bem-estar fetal devem ser monitorizados de perto durante este período, principalmente após o parto.

Capítulo 43

Erva de São João durante a gravidez

Dr. Ran D. Goldman

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma paciente minha de 23 anos tomou erva de São João para a depressão pós-parto durante cerca de 2 anos. Está agora a planear a segunda gravidez. Será que ela ou o feto correm algum risco se a paciente continuar com a terapia herbal?

Resposta

Apesar da extensa disponibilidade e utilização da erva de São João e da pesquisa extensiva sobre a erva, quase não existem dados sobre a segurança reprodutiva. Deste modo, neste estágio, não se recomenda a erva de São João como terapia segura durante a gravidez.

Na América do Norte, a erva de São João é um suplemento dietético; em 1998, as vendas a retalho totais nos Estados Unidos renderam 140 milhões de dólares. A erva de São João contém pelo menos 10 substâncias activas diferentes; a hipericina é considerada o ingrediente mais activo. O extrato herbal manifesta as qualidades farmacológicas de diversos antidepressivos através da inibição de recaptação sináptica da serotonina, dopamina e noradrenalina.

RESULTADOS DOS ESTUDOS

Linde e Mulrow publicaram uma meta-análise que incluía 2291 pacientes com *depressão neurótica* ou *distúrbios depressivos brandos a moderadamente graves* de 27 ensaios. Os críticos concluíram que as evidências indicavam que a erva de São João era mais eficaz do que placebo para terapêutica a curto-prazo de distúrbios depressivos brandos a moderados. Apesar de não ser possível concluir que a erva de São João era um tratamento melhor do que outros antidepressivos, os críticos afirmaram que parecia comparável à maprotilina, imipramina e amitriptilina.

Num ensaio duplamente cego, randomizado e controlado com placebo realizado recentemente, comparou-se a eficácia e segurança de uma preparação bem caracterizada de *Hypericum perforatum* com placebo ou sertralina durante 8 semanas. As participantes eram pacientes em ambulatório com depressão maior. Tanto a erva de São João como a sertralina não foram melhores do que o placebo. A erva de São João é bem tolerada e entendida como mais segura do que a maioria dos antidepressivos prescritos no Canadá. Contudo, pode ter efeitos adversos e interagir com outros fármacos. Cerca de 2% a 26% das pacientes que utilizaram erva de São João relataram efeitos secundários como náuseas e inquietação (mais comum), hipersensibilidade retardada, vertigens, boca seca e prisão de ventre. A fotodermatite é um efeito adverso raro, mas bem reconhecido. A capacidade da erva de São João induzir a enzima metabolizante do citocromo P-4503A pode colocar os pacientes com transplante, e que recebem ciclosporina, em risco de rejeição de enxerto.

Pode encontrar-se erva de São João na maioria das farmácias, lojas de comida natural e em algumas mercearias do Canadá e, deste modo, encontra-se extensamente disponível a mulheres em idade fértil. Quer seja recomendada por um médico de família ou tomada sem qualquer recomendação, a erva de São João pode ser prejudicial antes da gravidez ser diagnosticada ou durante a gravidez.

As respostas de um grupo seleccionado ao acaso de médicos, estudantes de medicina, naturopatas e estudantes de naturopatia canadianos dadas a um questionário detalhado (242 correspondentes; 38% da taxa de resposta) demonstrou que a erva de São João era a segunda medicina complementar mais popular recomendada tanto por médicos como por naturopatas (a *Equinácea* ficou em primeiro lugar). Apesar de apenas um médico ter recomendado um produto herbal a uma paciente grávida, 49% dos naturopatas sentiu-se à vontade para recomendar produtos herbais a grávidas. Até à data, foram realizados três estudos em animais sobre a utilização da erva de São João durante o período perinatal. Não foram encontrados efeitos tóxicos reprodutivos em ratas ou cães com doses orais de 900 e 2700 mg/kg. Ao comparar-se um grupo de ratas fêmeas e receber hipericão a partir das duas semanas anteriores à concepção e durante a gestação com um grupo de ratas fêmeas a receber placebo, um estudo constatou que a descendência de ratas em ambos os grupos eram semelhantes na

idade gestacional na altura do parto, tamanho da ninhada, resultado perinatal, peso, comprimento e crescimento da circunferência da cabeça ao longo da idade adulta. Além disso, não se registaram diferenças no alcance de marcos físicos, na capacidade reprodutiva e no crescimento e desenvolvimento da descendência de segunda geração. Um estudo semelhante detectou baixos pesos de nascimento entre a descendência masculina no grupo da erva de São João, mas não há registos de diferenças a longo-prazo nas primeiras tarefas de desenvolvimento, actividade locomotora ou comportamento exploratório ao longo do desenvolvimento.

AUTO-TRATAMENTO

Apenas foram relatados na literatura dois casos de mulheres que se trataram a si próprias com erva de São João durante a gravidez. Num dos casos, em que o seguimento médico se encontrava disponível, uma mulher tomou a erva a partir das 24 semanas de gestação até ao parto. A sua criança teve resultados normais na examinação física e na avaliação comportamental durante o primeiro mês de vida. Um estudo controlado recente completado pelo *Motherisk* não conseguiu demonstrar risco teratogénico elevado com a erva de São João (pessoal Morett M.).

Não se encontram disponíveis dados suficientes para concluir que a erva de São João é segura para grávidas e fetos. Deve acumular-se muitos mais dados pré-clínicos e clínicos antes de se regular a erva de forma segura como tratamento auxiliar ou alternativo aos fármacos antidepressivos prescritos actualmente para grávidas.

Capítulo 44

Terapia de combinação de trimetopim/sulfonamida em início de gravidez

Adrienne Einarson, RN

Samar R. Shuhaiber, MSc

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes foi diagnosticada com bacteriúria no início da gravidez. A colheita de urina deu positivo para *Escherichia coli*. Gostaria de lhe prescrever uma combinação de trimetoprim/sulfametoxazol uma vez que já deu resultado no seu passado clínico. O que é que se sabe acerca da segurança desta medicação no início da gravidez?

Resposta

Estudos baseados em evidências relatam uma associação entre combinações de trimetoprim/sulfonamida (SMX-TMP) em início de gravidez e diversas grandes malformações, tais como defeitos do tubo neural e defeitos cardiovasculares. Se for clinicamente possível, os médicos são aconselhados a utilizar medicamentos antimicrobianos alternativos para o tratamento de infecções do tracto urinário (ITU) no início da gravidez.

As ITU são comuns entre as grávidas. As ITU não tratadas podem progredir para pielonefrite aguda e outras infecções em ascensão. Há uma relação entre infecções genitourinárias não tratadas na gravidez e parto prematuro que pode ser explicada pelas citoquinas e prostaglandinas libertadas por microorganismos. Nos Estados Unidos, pensa-se que 40% dos partos prematuros são resultado de infecções. O objectivo de tratar infecções genitourinárias durante a gravidez é a administração de medicamentos antimicrobianos adequados de forma a erradicar infecções susceptíveis e a proteger o feto em desenvolvimento.

As combinações SMX-TMP são utilizadas no tratamento de uma variedade de infecções provocadas pelas bactérias Gram-positivo e Gram-negativo. As

combinações SMX-TMP têm sido extensamente indicadas para ITU graves e sem complicações em mulheres. Diversos estudos americanos e europeus sobre a utilização de antibióticos indicam que o trimetoprim sozinho ou as combinações SMX-TMP encontram-se entre os tratamentos de primeira linha para ITU. Os antibióticos de trimetoprim e sulfonamida inibem a síntese de ácidos nucleicos ao interferirem com a produção bacteriana de ácido fólico. Apesar do trimetoprim e da sulfonamida serem altamente específicos para as bactérias, vários estudos recentes sugeriram que os antagonistas de ácido fólico tomados durante a gravidez estão associados ao risco elevado de defeitos do tubo neural (DTN) e a outros defeitos congénitos.

Um estudo de caso-controle recente sobre defeitos congénitos nos Estados Unidos e no Canadá relatou que as mulheres que dão à luz crianças com DTN tiveram uma razão de probabilidade (RP) de 2,8 (95% do intervalo de confiança [IC] 1,7-4,6) de terem estado expostas a SMX-TMP no início da gravidez em comparação a mulheres que têm crianças saudáveis.

Outro estudo de caso-controle sobre defeitos congénitos realizado na Hungria examinou a segurança das combinações de SMX-TMP durante a gravidez. Relatou-se uma taxa mais elevada da utilização de trimetoprim/sulfametazina e de SMX-TMP entre mães de crianças com defeitos múltiplos congénitos e cardiovasculares (RP 6,4, 95% IC 2,0-20,3 e RP 2,1, 95% IC 1,4-3,3, respectivamente).

O tratamento com SMX-TMP durante o primeiro mês de gravidez foi associado a um aumento significativo de DTN (RP 4,3, 95% IC 2,1-8,6). O estudo também relatou que, das mulheres que recebem terapêutica com SMX-TMP e tomam suplementos adicionais de ácido fólico de 6 mg/dia, poucas tiveram crianças com defeitos congénitos (RP 1,87, 95% IC 1,25-2,77).

O estudo de monitorização do *Michigan Medicaid* constatou que, entre 2296 crianças expostas a combinações de SMX-TMP no útero, 37 (1,6%) bebés desenvolveram defeitos cardiovasculares (apenas eram esperados 23 casos de defeitos cardíacos). No geral, observaram-se 126 (5,5%) defeitos congénitos neste estudo (esperavam-se apenas 98). Não foram avaliados outros factores confundidores como idade materna, patologia e utilização de outros fármacos. Outro estudo retrospectivo extenso, o *Collaborative Perinatal Project*, monitorizou 1455 pares de mãe-criança expostos a sulfonamidas durante o

primeiro trimestre e não encontrou qualquer associação a um grupo específico de defeitos congênitos.

Na teoria, os sulfonamidas também devem ser evitados após as 32 semanas de gestação devido à toxicidade associada nos recém-nascidos. Os sulfonamidas podem deslocar a bilirrubina dos locais de ligação à albumina e podem provocar icterícia grave que, por sua vez, pode conduzir a icterícia nuclear. As evidências práticas deste risco são, contudo, escassas. A anemia hemolítica aguda é outra complicação que pode ocorrer em recém-nascidos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Resumindo, se possível, deve evitar-se o trimetoprim sozinho ou as combinações de SMX-TMP durante o primeiro trimestre de gravidez. Sempre que for clinicamente possível, devem ser considerados antibióticos alternativos para o tratamento de ITU. Outras classes de antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas, nitrofurantoína e macrólidos, são escolhas relativamente seguras para o tratamento de infecções bacterianas durante a gravidez. Se a SMX-TMP for clinicamente necessária durante o primeiro trimestre de gravidez, deve dar-se uma dose mais elevada de ácido fólico (4 mg/dia) para prevenir DTN.

Capítulo 45

Vacinação contra a gripe durante a gravidez

Dr. Ran D. Goldman

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma paciente minha de 27 anos descobriu recentemente que está grávida. A paciente tomou a vacina contra a gripe, proporcionada no trabalho, com 7 semanas de gestação. O feto corre algum risco de malformações?

Resposta

Não há evidências que indiquem que a vacina contra a gripe seja teratogénica, mesmo quando é administrada no primeiro trimestre. Desde 1996 que o Centro de Saúde para Prevenção e Controle de Doenças do Canadá recomenda que as mulheres no segundo e terceiro trimestres de gestação sejam vacinadas. Este facto não deve ser interpretado como evidência de que a vacina seja teratogénica no primeiro trimestre uma vez que não há evidências disso.

A gripe é uma doença respiratória aguda provocada pelo vírus influenza do tipo A ou B. A doença provoca um rápido ataque de febre, mialgia, mal-estar, garganta inflamada e tosse não produtiva. O período de incubação é de 1 a 3 dias, e o vírus pode sofrer uma transição até 7 dias após a despoletação da doença. Foram relatadas complicações, tais como pneumonia, exacerbação de doença crónica e até mesmo morte na América do Norte durante epidemias de gripe.

A vacina contra a gripe consiste em proteínas purificadas do vírus. Uma vez que o vírus muda de perfil antigénico quase todos os anos, os investigadores fazem um prognóstico da antigenicidade da gripe das três correntes mais comuns do vírus e preparam a vacina com base nisso. É por este motivo que é necessária a imunização anual.

A vacina contra a gripe é segura, eficaz e economicamente viável e pode prevenir a doença em 70% a 90% em pessoas saudáveis abaixo dos 65 anos. O

Governo de Ontario decidiu recentemente imunizar as populações de alto risco. Os efeitos adversos da vacina incluem uma forma branda de gripe e reacções alérgicas em pessoas com alergia a ovos (a vacina contém substrato de ovo). É raro ocorrerem efeitos adversos graves; a síndrome de Guillain-Barré ocorre cerca de 1 vez em cada milhão de pessoas vacinadas.

Como demonstrado em alguns surtos nas décadas de 1910 e 1950, as mulheres grávidas correm um risco elevado de morbidade e mortinascimento se tiverem gripe. As mulheres com condições médicas que aumentam o risco de complicações devido à gripe, como doenças cardíacas e pulmonares crónicas no ano anterior à concepção, devem ser vacinadas. Em 1996, o Centro de Saúde para Prevenção e Controle de Doenças do Canadá alargou a lista de populações de alto risco recomendadas à vacinação às grávidas no segundo e terceiro trimestre de gestação (<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/fluvac.htm>).

ESTUDOS

Um relatório de caso descreveu um bebé do sexo feminino que nasceu com malformações cerebrais caracterizadas por cessação de desenvolvimento no fim do primeiro trimestre de gestação. A mãe recebeu a vacina contra a gripe 6 semanas após a concepção e esteve doente nas 2 semanas seguintes. Os autores não conseguiram concluir se a vacina era teratogénica ou se a vacinação e a ocorrência de malformações eram coincidência.

Dois estudos prospectivos investigaram os efeitos da vacina na saúde materna e resultados de gravidez e na saúde das crianças até os 2 meses de idade. Sumaya e Gibbs relataram um estudo de 56 mulheres que receberam a vacina do vírus inactivo influenza A/New Jersey/76 durante o segundo e terceiro trimestres. Não se observaram reacções imediatas graves ou aumento de complicações fetais associadas à administração da vacina. Deinard e Ogburn relataram os resultados da gravidez de 189 mulheres que receberam a mesma vacina. O estudo prospectivo e longitudinal não encontrou qualquer associação entre imunização e complicações maternas, perinatais e infantis. As mulheres do estudo foram comparadas a 517 grávidas que não receberam a vacina. Não se observou teratogenicidade e os dois grupos de crianças eram semelhantes no desenvolvimento neurológico e físico à nascença e às 8 semanas de idade.

ANTIGENES DA GRIPE

Uma vez que os antígenos da gripe materna podem atravessar a placenta, a vacinação de grávidas pode fornecer aos recém-nascidos títulos elevados de anticorpos contra o vírus da gripe que os protegem até que tenham autoimunização. Sumaya e Gibbs relataram que as 56 mulheres do estudo responderam à vacina da mesma maneira que as adultas não grávidas. No parto, quase metade dos 40 pares mães-fetos tinham níveis notáveis de títulos de anticorpos no soro do cordão umbilical neonatal. Apenas uma criança revelou níveis detectáveis de anticorpos aos 6 meses de idade. Os autores recomendaram a administração de uma vacina mais potente contra a gripe.

CONCLUSÃO

O risco de morbidade e mortalidade materna e fetal provocadas pela gripe parecem maiores do que o risco teórico de efeitos adversos no resultado de gravidez colocado pela vacina contra a gripe. Não há evidências de que a vacina seja teratogênica, mesmo quando é administrada no primeiro trimestre.

Capítulo 46

Tratamento anti-retrovírico de VIH materno

Dr. Alejandro A. Nava-Ocampo

Dr. Gideon Koren, FRCPC

Pergunta

Uma das minhas pacientes grávidas teve um resultado positivo para o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Poderá a terapêutica do VIH colocar o resultado de gravidez em risco?

Resposta

O maior risco é a transmissão vertical do VIH para o bebé. A paciente deverá receber terapêutica de combinação; é necessária terapêutica tripla para reduzir a transmissão vertical. O Zidovudine (AZT) não é teratogénico em humanos, mas as informações sobre outros fármacos antiretrovirais são incompletas.

A transmissão de VIH de mãe para filho pode ser reduzida de 25% para menos de 2% com uma terapêutica anti-retrovírica (ARV) adequada e evitando a amamentação. A utilização de fármacos ARV durante a gravidez poderá requerer ajustamentos de dose devido às mudanças fisiológicas associadas à gravidez. O consenso actual é de que a terapêutica deve iniciar-se com três fármacos: uma combinação de dois inibidores da transcriptase reversa análogo nucleósido (ITRN) e um inibidor da protease (IP) ou a combinação de dois ITRN e um inibidor da transcriptase reversa não nucleósido (ITRNN).

Num estudo epidemiológico longitudinal de 10 anos, observou-se a transmissão vertical de VIH em 20% das mulheres com infecção VIH1 que não receberam qualquer terapêutica ARV durante a gravidez, em 10,4% das que receberam apenas AZT, em 3,8% das que receberam terapêutica de combinação sem IP e em 1,2% das que receberam terapêutica de combinação com IP. Os resultados foram semelhantes aos de outros estudos. Estes estudos também não encontraram qualquer aumento nas taxas de parto prematuro, baixo peso de

nascimento, índices baixos de Apgar ou mortinascimento em mulheres tratadas de forma deficiente.

QUATRO SITUAÇÕES CLÍNICAS

Devem considerar-se quatro situações clínicas ao falar-se de VIH durante a gravidez.

MULHERES QUE NÃO RECEBERAM TERAPÊUTICA ARV

Apesar da resistência pré-natal do vírus, deve recomendar-se a todas as mulheres grávidas com infecção VIH-1 um regime de quimioprofilaxia com AZT após o primeiro trimestre. Recomenda-se uma combinação de AZT com um fármaco ARV adicional para mulheres infectadas que tenham ácido ribonucleico VIH-1 superior a 1000 cópias/mL, independentemente do estatuto clínico ou imunológico. As mulheres no primeiro trimestre podem considerar atrasar o início da terapêutica até às 10 ou 12 semanas após gestação devido aos riscos associados aos diferentes agentes durante a organogénese (as primeiras 10 semanas de gestação) e sobre os quais não se sabe muito. Sabe-se a quantidade de AZT que passa através da placenta, mas não se sabe se esta transferência é semelhante a outros fármacos ARV. Se uma mulher não receber AZT como componente do regime ARV pré-natal, deverá receber terapêutica com AZT durante o período intra-parto, assim como o recém-nascido.

MULHERES QUE RECEBERAM TERAPÊUTICA ARV DURANTE A GRAVIDEZ ACTUAL

Estas pacientes devem continuar a terapêutica; o AZT deve ser incluído como um componente do regime ARV pré-natal após o primeiro trimestre sempre que for possível, apesar de nem sempre ser viável. As mulheres que recebem terapêutica ARV, e cuja gravidez é reconhecida no primeiro trimestre, devem ser aconselhadas de acordo com os riscos e benefícios desta terapêutica durante este período. Deve considerar-se a continuação da terapêutica. Se se descontinuar a terapêutica durante o primeiro trimestre, deve parar-se todos os fármacos e reintroduzi-los simultaneamente de forma a evitar o desenvolvimento da resistência ao fármaco. Apesar do regime ARV pré-natal, recomenda-se o AZT durante o período intra-parto e aos recém-nascidos.

MULHERES EM TRABALHO DE PARTO E QUE NÃO RECEBERAM TERAPÊUTICA PRÉVIA

Foram documentados dois regimes eficazes. Recomendou-se a administração intra-parto de AZT intravenoso seguido de 6 semanas de administração de AZT no recém-nascido ou administração de AZT via oral e lamivudina (3TC) durante o trabalho de parto seguido de 1 semana de administração de AZT ou 3TC via oral no recém-nascido. Também se recomendou a administração de apenas uma dose de nevirapina no início do trabalho de parto seguido de administração de apenas uma dose de nevirapina no recém-nascido às 48 horas de vida. O segundo regime diz respeito a duas doses de nevirapina em combinação com a administração intra-parto de AZT intravenoso seguido de 6 semanas de administração de AZT oral no recém-nascido. No período pós-parto imediato, as mulheres devem ter uma avaliação adequada (contagem de CD4 + número de cópias de HIV-1 RNA) para poderem continuar a terapêutica.

CRIANÇAS CUJAS MÃES NÃO RECEBERAM QUALQUER TERAPÊUTICA ARV DURANTE A GRAVIDEZ OU PERÍODO INTRA-PARTO

7% a 40% das crianças com mães VIH positivas ficam infectadas. O prognóstico destas crianças é pobre; a maioria desenvolve cedo e rapidamente a doença progressiva. Deve dar-se AZT neonatal às crianças com 6 semanas. A terapêutica com AZT deve ser iniciada logo que possível após o parto, de preferência com 6 a 12 horas de vida. Alguns médicos utilizam o AZT em combinação com outros fármacos ARV, principalmente se se suspeitar que a mãe tem um vírus resistente ao AZT. Actualmente não se conhece a eficácia em crianças. No período pós-parto imediato, a mãe e a criança devem submeter-se a um teste de diagnóstico para se fazer uma terapêutica adequada.

TIPOS DE FÁRMACOS ARV

Existem quatro tipos diferentes de fármacos ARV e apenas informação parcial sobre a sua segurança fetal.

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGO NUCLEÓSIDO

O AZT e a 3TC são bem tolerados durante a gravidez. As crianças expostas ao AZT no útero e seguidas aproximadamente durante 6 anos pareciam ser semelhantes aos indivíduos de controle saudáveis. Não há evidências que indiquem uma taxa elevada de anomalias congénitas entre as crianças de mulheres expostas ao AZT no período pré-parto.

A farmacocinética da 3TC é semelhante em mulheres grávidas e não grávidas; não foram relatadas interações farmacocinéticas com AZT. À semelhança, as farmacocinéticas da didanosina e da stavudina não são afectadas pela gravidez. O abacavir apresenta uma toxicidade de desenvolvimento e incidência elevada de hidrósia fetal e malformações esqueléticas em animais. A zalcitabina (ddC) aparentou ser teratogénica (hidrocéfalo) em ratazanas.

Os fármacos ITRN podem induzir disfunção mitocondrial caracterizada por neuropatia, miopatia, cardiomiopatia, pancreatite, esteatose hepática e acidose láctica (as duas últimas podem apresentar uma preponderância feminina). Ocasionalmente, estes fármacos produzem uma síndrome ameaçadora de vida de fígado gordo agudo da gravidez e hemólise, nível elevado de enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas (síndrome HELLP) durante o terceiro trimestre de gravidez. Ainda é questão de debate se a disfunção mitocondrial afecta os fetos; casos clínicos sugerem uma associação positiva, mas estudos baseados em populações refutam este facto. As enzimas hepáticas e os electrólitos devem ser avaliados mais frequentemente durante o último trimestre e quaisquer novos sintomas devem ser avaliados inteiramente.

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGO NÃO NUCLEÓSIDOS

A delavirdina é teratogénica em ratazanas, mas não foi avaliada em grávidas infectadas com VIH. O efavirenz apresenta efeitos teratogénicos em primatas e deve ser evitado em grávidas até que sejam disponibilizadas mais informações. Foi relatada hepatotoxicidade grave, ameaçadora de vida e, em alguns casos, fatal, nomeadamente hepatite fulminante e colestática, necrose hepática e falência hepática, em pacientes infectadas com VIH a receberem nevirapina em combinação com outros fármacos para profilaxia da exposição nosocomial ou sexual de VIH.

Inibidores de protease Relatou-se hiperglicemia e diabetes mellitus entre os pacientes a tomar IP. Os dados limitados demonstram que quase 80% das mulheres a tomar IP desenvolveram um ou mais efeitos adversos típicos, como anemia, náuseas, vômitos, elevação das aminotransferases e hiperglicemia. Estão a ser realizados ensaios clínicos com indinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir. Não há relatos de evidências de teratogenicidade provocada por estes fármacos em estudos realizados em animais. O amprenavir e o lopinavir ainda não foram estudados em grávidas ou recém-nascidos, apesar do lopinavir ser relativamente bem tolerado e fornecer uma actividade anti-retrovírica potente em pacientes extensamente pré-tratadas.

AGENTES MISTOS

A hidroxiurea utilizada para doenças mieloproliferativas e anemia de células falciformes tem efeitos teratogénicos potentes em animais. Deve ser evitada.

CONCLUSÃO

Recomenda-se a utilização de profilaxia antiretroviral com terapêutica de combinação a todas as grávidas com infecção VIH-1 independentemente do nível de RNA de VIH1 pré-natal. Estas mulheres devem receber tratamento durante a gravidez. Devem ser seguidas por uma equipa multidisciplinar com uma monitorização regular e cuidadosa da gravidez e potenciais toxicidades. Actualmente não estão disponíveis quaisquer evidências de efeitos neurodesenvolvimentais adversos dos fármacos ARV.

ANEXO 2

Glossários técnicos

GLOSSÁRIOS
DE
TERMOS TÉCNICOS

GLOSSÁRIO
DE
TERMOS
GERAIS
DE
MEDICINA

A

- **Acne vulgaris** – s/t; www.ff.ul.pt; “*TRA is marketed (...) for treatment of acne vulgaris and(...)*”; “*Os atRA são comercializados como (...) para a terapêutica de acne vulgaris e de(...)*”; página 245 do original e página 104 da tradução
- **Acute hemolytic anemia** – anemia hemolítica aguda; www.infarmed.pt; “*Acute hemolytic anemia is another complication that could occur in newborns(...)*”; “*A anemia hemolítica aguda é outra complicação que pode ocorrer em recém-nascidos(...)*”; página 307 do original e página 160 da tradução
- **Acute lymphocytic leukemia** – leucemia linfocítica aguda; www.huc.min-saude.pt; “*(...)the son of a patient with acute lymphocytic leukemia who was exposed in utero to(...)*”; “*(...)filho de uma paciente diagnosticada com leucemia linfocítica aguda, em que o bebé foi exposto à (...) no útero.*”; página 151 do original e página 25 da tradução
 - ✓ **Acute nonlymphoblastic leukemia** – leucemia não linfoblástica aguda; www.chc-hematologia.org; “*(...)postnatal exposures to drugs in 204 children with acute nonlymphoblastic leukemia.*”; “*(...)a exposição no útero e pós-natal a drogas em 204 crianças com leucemia não linfoblástica aguda.*” página 267 do original e página 125/126 da tradução
- **Acute pyelonephritis** – pielonefrite aguda; www.spp.pt; “*Untreated UTIs can progress to acute pyelonephritis and other(...)*”; “*As ITU não tratadas podem progredir para pielonefrite aguda e outras(...)*”; página 305 do original e página 158 da tradução

- **Adiposity** – obesidade; www.thefreedictionary.com; “*Adiposity, on the other hand, is associated with(...)*”; “*Por outro lado, a obesidade está associada ao(...)*”; página 159 do original e página 32 da tradução
- **Affective disorders** – distúrbios afetivos; www.psicologia.com.pt; “*(...)is being used increasingly for managing conditions other than epilepsy, particularly bipolar and other affective disorders.*”; “*(...)é cada vez mais utilizado para o controle de outras patologias além da epilepsia, nomeadamente da bipolaridade e outros distúrbios afetivos.*”; página 145 do original e página 21 da tradução
- **Airway pressure** – pressão das vias aéreas; www.sppneumologia.pt; “*(...)she needed continuous positive airway pressure for 14 days.*”; “*(...)precisou de pressão (...) das vias aéreas durante 14 dias.*”; página 205 do original e página 73 da tradução
- **Aminotransferase elevation** – elevação das aminotransferases; www.spmi.pt; “*(...)women taking Pis developed one or more typical adverse effects, such as anemia, nausea, vomiting, aminotransferase elevation, and(...)*”; “*(...)mulheres a tomar IP desenvolveram um ou mais efeitos adversos típicos, como anemia, náuseas, vômitos, elevação das aminotransferases(...)*”; página 316 do original e página 168 da tradução
- **Amyloidosis** – amiloidose; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)bearing in mind that discontinuation of colchicine could lead to complications from amyloidosis?*”; “*(...)tendo em conta (...) que a descontinuação do uso da colchicina poderá conduzir a complicações derivadas da amiloidose?*”; página 174 do original e página 47 da tradução
- **Antianxiety treatment** – terapêutica da ansiedade; www.infarmed.pt; “*What should she do if she needs antianxiety treatment during(...)*”; “*O que nos aconselha a fazer se ela necessitar de terapêutica da ansiedade até(...)*”; página 184 do original e página 55 da tradução
- **Antibody titres** – títulos de anticorpos; www.infarmed.pt; “*(...)vaccinating pregnant women could provide newborns with high antibody titres to the influenza virus(...)*”; “*(...)a vacinação de grávidas*

pode fornecer aos recém-nascidos títulos elevados de anticorpos contra o vírus da gripe(...)”; página 310 do original e página 163 da tradução

- **Antiretroviral therapy (ARV)** – terapêutica antiretroviral (ARV), www.aidsportugal.com; terapêutica anti-retrovírica, www.jasfarma.com; *“Mother-to-child transmission of HIV can be reduced from 25% to less than 2% by appropriate antiretroviral therapy (ARV)(...)”*; *“A transmissão de VIH de mãe para filho pode ser reduzida de 25% para menos de 2% com uma terapêutica anti-retrovírica (ARV) adequada(...)”*; página 312 do original e página 164 da tradução
 - ✓ **Antiretroviral treatment** – tratamento antiretroviral, www.aidsportugal.com; tratamento anti-retrovírico, www.infarmed.pt; título; página 312 do original e página 164 da tradução
 - ✓ **ARV activity** – actividade antiretroviral, www.aidsportugal.com; actividade anti-retrovírica, terapeutico.indice.pt; *“(...)lopinavir is relatively well tolerated and provides potent ARV activity in heavily pretreated patients.”*; *“(...)apesar do lopinavir ser relativamente bem tolerado e fornecer uma actividade anti-retrovírica potente em pacientes extensamente pré-tratadas.”*; página 316 do original e página 168 da tradução
 - ✓ **ARV prophylaxis** – profilaxia antiretroviral; www.aidsportugal.com; *“Use of ARV prophylaxis with combination therapy is recommended for all pregnant women(...)”*; *“Recomenda-se a utilização de profilaxia antiretroviral com terapêutica de combinação a todas as grávidas(...)”*; página 316 do original e página 168 da tradução
- **Anuria** – anúria; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; *“Anuria associated with oligohydramnios can produce(...)”*; *“A anúria associada a oligohidrâmnios pode dar origem a(...)”*; página 201 do original e página 70 da tradução
- **Aortic arch** – arco aórtico; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; *“Cardiovascular defects include transposition of the great arteries, (...) and aortic arch abnormalities.”*; *“Os defeitos cardiovasculares incluem*

transposição das grandes artérias, (...) e anomalias do arco aórtico.”;
página 252 do original e página 110 da tradução

- **Ascites** – ascite; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Two other pregnancies in FMF patients, complicated by ascites and amyloidosis(...)*”; “*Duas outras gravidezes em pacientes com FMF, dificultadas por ascite e amiloidose(...)*”; página 176 do original e página 49 da tradução
- **Atopic dermatitis** – dermatite atópica; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Topical corticosteroids are frequently used to treat allergic and inflammatory dermatologic diseases, such as atopic dermatitis(...)*”; “*Os corticosteróides tópicos são utilizados com frequência para a terapêutica de patologias dermatológicas inflamatórias e alérgicas, como dermatite atópica(...)*”; página 237 do original e página 97 da tradução
- **Autosomal recessive disease** – Doença Autossómica Recessiva; www.egasmoniz.edu.pt; “*Familial Mediterranean fever is an autosomal recessive disease that primarily affects(...)*”; “*A Febre Mediterrânica Familiar é uma doença autossómica recessiva que afecta principalmente(...)*”; página 175 do original e página 48 da tradução
- **Azoospermia** – azoospermia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Azoospermia or impaired sperm penetration were found in(...)*”; “*Detectou-se azoospermia ou diminuição da penetração de esperma em(...)*”; página 175 do original e página 48 da tradução

B

- **Bacteriuria** – bacteriúria; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*One of my patients presented with bacteriuria early in her pregnancy.*”; “*Uma das minhas pacientes foi diagnosticada com bacteriúria no início da gravidez.*”; página 305 do original e página 158 da tradução
- **Behçet’s disease** – Doença de Behçet; www.spreumatologia.pt; “*(...)colchicine is used for treating (...) Behçet’s disease(...)*”; “*(...)a colchicina é utilizada para a terapêutica de (...) Doença de Behçet(...)*”; página 175 do original e página 47/48 da tradução

- **Biliary cirrhosis** – cirrose biliar; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)colchicine is used for treating liver cirrhosis, biliary cirrhosis(...)”; “(...)a colchicina é utilizada para a terapêutica de cirrose hepática, cirrose biliar(...)”; página 174 do original e página 47 da tradução
- **Biliary excretion** – excreção biliar; www.ff.up.pt; “(...)carbamazepine, and rifampin, enhance biliary excretion of L-T4.”; “(...)carbamazepina e rifampina, aumentam a excreção biliar de L-T4.”; página 264 do original e página 122 da tradução
- **Bladder dysfunction** – disfunção da bexiga; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “The main derangement could be bladder or bowel dysfunction(...)”; “O maior transtorno poderia ser disfunção da bexiga ou hepática(...)”; página 147 do original e página 22 da tradução
- **Blinded study** – estudo duplamente cego; www.infarmed.pt; “A large randomized, blinded study from Denmark has shown(...)”; “Um estudo extenso, randomizado e duplamente cego realizado na Dinamarca demonstrou(...)”; página 171 do original e página 44 da tradução
- **Body mass index** – índice de massa corporal (IMC); www.acores.com; “It is now generally accepted that a body mass index >29 kg/m² doubles the risk(...)”; “Hoje em dia, é comumente aceite que um índice de massa corporal > 29 kg/m² aumenta em dobro o risco de(...)”; página 160 do original e página 33 da tradução
- **Bowel dysfunction** – disfunção hepática; www.infarmed.pt; “The main derangement could be bladder or bowel dysfunction(...)”; “O maior transtorno poderia ser disfunção da bexiga ou hepática(...)”; página 147 do original e página 22 da tradução

C

- **Carcinogenic effects** – efeitos carcinogénicos; www.ff.up.pt; “(...)no carcinogenic or mutagenic effects have been observed and(...)”; “(...)não se observaram efeitos carcinogénicos ou mutagénicos(...)”; página 225 do original e página 88 da tradução

- **Case-control** – caso-controle; www.spemd.pt; “*A much more sensitive method is a case-control study because it focuses on a specific child(...)*”; “*Um estudo de caso-controle é um método muito mais sensível, dado que tem como objectivo estudar uma determinada criança(...)*”; página 4 do original e página 6 da tradução
- **Caudal spine** – caudal da coluna; www.infarmed.pt; “*Prenatal evaluation (...) include targeted ultrasound examination, particularly of the caudal spine(...)*”; “*(...)a avaliação pré-natal (...) deve incluir uma ecografia de diagnóstico, nomeadamente do caudal da coluna(...)*”; página 147 do original e página 22 da tradução
- **Cellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP)** – adenosina monofosfato cíclica (cAMP); www.uc.pt; “*For example, caffeine increases cellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP) through inhibition of(...)*”; “*Por exemplo, a cafeína aumenta os níveis de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) ao inibir(...)*”; página 165 do original e página 38 da tradução
- **Central nervous system** – sistema nervoso central; www.infarmed.pt; “*(...)zinc deficiency in animals has been reported to cause malformations, particularly of the central nervous system.*”; “*(...)a deficiência de zinco em animais provoca malformações, principalmente do sistema nervoso central.*”; página 148 do original e página 23 da tradução
- **Chemotherapeutic agents** – agentes quimioterapêuticos; www.infarmed.pt; “*Because chemotherapeutic agents in current use have substantially increased longevity(...)*”; “*Dado que os agentes quimioterapêuticos têm vindo a aumentar substancialmente a longevidade(...)*”; página 151 do original e página 24 da tradução
- **Cholestatic hepatitis** – hepatite colestática; www.infarmed.pt; “*Severe, life-threatening and, in some cases, fatal hepatotoxicity, including cholestatic and fulminant hepatitis, hepatic necrosis(...)*”; “*Foi relatada hepatotoxicidade grave, ameaçadora de vida e, em alguns casos, fatal, nomeadamente hepatite fulminante e colestática, necrose hepática(...)*”; página 315 do original e página 167 da tradução

- **Chronic medication** – medicação crónica; www.min-saude.pt; “(...)women receiving chronic medications still discontinue breastfeeding earlier.”; “(...)mulheres que recebem medicação crónica continuam a interromper a amamentação mais cedo.”; página 11 do original e página 12 da tradução
- **Clearance rate** – taxa de depuração; www.infarmed.pt; “Because the infant’s clearance rate of many drugs is slower than the adult’s, however(...)”; “Uma vez que a taxa de depuração de muitos medicamentos do organismo da criança é mais lenta do que num adulto(...)”; página 16 do original e página 16 da tradução
- **Clinical sense** – senso clínico; www.spedim.org; “Because many women taking these drugs become obese, it makes clinical sense(...)”; “Dado que muitas mulheres sob o efeito desta medicação se tornam obesas, é de senso clínico que(...)”; página 160 do original e página 33 da tradução
- **Clotting factors** – factores de coagulação; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)an oral anticoagulant that inhibits synthesis of vitamin k-dependent clotting factors(...)”; “(...)anticoagulante oral que inibe a síntese de factores de coagulação dependentes da vitamina K(...)”; página 179 do original e página 51 da tradução
- **Cohen’s D** – d de Cohen; www.fpce.uc.pt; “Cohen’s D, the overall effect size as determined by Tukey’s method, was -0.001(...)”; “O d de Cohen, o tamanho do efeito geral determinado pelo método de Tukey, foi de -0,001(...)”; página 279 do original e página 136 da tradução
- **Combination chemotherapy** – quimioterapia combinada; www.infarmed.pt; “The risk of malformations when chemotherapy is administered during the first trimester has been estimated at (...) 25% for combination chemotherapy.”; “Estimou-se que o risco de malformações subsequentes da quimioterapia durante o primeiro trimestre é de (...) 25% para quimioterapia combinada.”; página 151 do original e página 25 da tradução
- **Condyloma acuminatum** – condiloma acuminado, www.spGINECOLOGIA.pt; marisca, www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt;

“(…)colchicine is used for treating (…) condyloma acuminatum.”;
“(…)colchicina é utilizada para a terapêutica de (…) condiloma acuminado.”; página 175 do original e página 47/48 da tradução

- **Confounders** – factores confundidores; www.actamedicaportuguesa.com;
“(…)some of this presumed risk is due to confounders, such as cigarette smoking.”; “(…)alguns destes presumíveis riscos se devam a factores confundidores, tal como o fumo de tabaco.”; página 164 do original e página 37 da tradução
- **Connective tissue disease** – patologia do tecido conjuntivo; www.infarmed.pt; “(…)when pregnancy is complicated by severe uncontrolled hypertension or other risk factors, such as (…) connective tissue disease.”; “(…)quando a gravidez se complica devido a hipertensão grave não controlada ou outros factores de risco, tais como (…) patologias (…) do tecido conjuntivo.”; página 198 do original e página 67 da tradução
 - ✓ **Mixed connective tissue disease** – doença mista do tecido conjuntivo; www.infarmed.pt; “Her medical history included (…) hypertension secondary to mixed connective tissue disease.”; “O seu historial médico incluía (…) hipertensão secundária a doença mista do tecido conjuntivo.”; página 205 do original e página 73 da tradução
- **Corneal deposits** – depósitos na córnea; www.infarmed.pt; “Corneal deposits are not a contraindication to antimalarial therapy.”; “Os depósitos na córnea não são uma contra-indicação para a terapêutica antimalárica.”; página 169 do original e página 42 da tradução
- **Crossover trial** – ensaio cruzado; www.egasmoniz.edu.pt; “The first was a small crossover trial with 27 women admitted to hospital(…)”; “O primeiro era um ensaio cruzado constituído por 27 mulheres que deram entrada no hospital(…)”; página 229 do original e página 91 da tradução

D

- **Deep vein thrombosis** – trombose venosa profunda (TVP); www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “Obesity during pregnancy is

associated with (...) deep vein thrombosis, and diabetes mellitus.”; “*A obesidade durante a gravidez está associada a (...) trombose venosa profunda e diabetes mellitus.*”; página 159 do original e página 32 da tradução

- **Dermatitis herpetiformis** – dermatite herpetiforme; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)colchicine is used for treating (...) dermatitis herpetiformis(...)*”; “*(...)a colchicina é utilizada para a terapêutica de (...) dermatite herpetiforme(...)*”; página 175 do original e página 47/48 da tradução
- **Diabetes mellitus** – s/t; www.infarmed.pt; “*Obesity during pregnancy is associated with (...) deep vein thrombosis, and diabetes mellitus.*”; “*A obesidade durante a gravidez está associada a (...) trombose venosa profunda e diabetes mellitus.*”; página 159 do original e página 32 da tradução
- **Dietary supplementation** – suplemento dietético; www.cienciahoje.pt; “*Dietary supplementation with 10 to 20 times the daily requirement of(...)*”; “*Um suplemento dietético, com 10 a 20 vezes da dose diária recomendada de(...)*”; página 148 do original e página 23 da tradução
- **Disease-burden** – fardo das doenças; www.ordemosenfermeiros.pt; “*Depression is expected to become the second largest worldwide cause of disease burden by 2020.*”; “*Espera-se que a depressão seja a segunda maior causa a nível mundial do fardo das doenças em 2020.*”; página 297 do original e página 152 da tradução
- **Disease-matched** – patologias semelhantes; sem fonte fiável; “*A similar trend was observed in the analysis of disease-matched subgroups.*”; “*Observou-se uma tendência semelhante na análise de subgrupos com patologias semelhantes.*”; página 14 do original e página 15 da tradução
- **Dividing cells** – células divisoras; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Most chemotherapeutic agents have been shown to damage rapidly dividing cells, such as bone marrow(...)*”; “*A maioria dos agentes quimioterapêuticos têm vindo a revelar danos de forma rápida nas células divisoras, nomeadamente na medula óssea(...)*”; página 151 do original e página 25 da tradução

- **Drug therapy** – quimioterapia; www.sppneumologia.pt; título; página 12 do original e página 12 da tradução
- **Duodenal ulceration** – ulceração duodenal; www.infarmed.pt; “(...)a strong etiologic role for *Helicobacter pylori* infection in gastric and duodenal ulceration(...); “(...)um forte papel etiológico para infecção por *Helicobacter pylori* na ulceração gástrica e duodenal(...);” página 282 do original e página 140 da tradução

E

- **Echocardiographic studies** – estudos ecocardiográficos; www.actamedicaportuguesa.com; “*Fetal echocardiographic studies were not conducted, however,(...)*”; “*Contudo, não foram realizados estudos ecocardiográficos fetais(...)*”; página 243 do original e página 102 da tradução
- **Electrolytes** – electrólitos; www.infarmed.pt; “*Hepatic enzymes and electrolytes should be assessed more frequently during the last trimester(...)*”; “*As enzimas hepáticas e os electrólitos devem ser avaliados mais frequentemente durante o último trimestre(...)*”; página 315 do original e página 167 da tradução
- **Endogenous isomerization** – isomerização interna; informação de profissional de saúde; “*The first-generation retinoid, cis-retinoic acid (CRA, isotretinoin) is derived from the endogenous isomerization of all(...)*”; “*O retinóide de primeira geração, o ácido cis-retinóico (ACR, isotretinoína), é derivado da isomerização interna de todos(...)*”; página 245 do original e página 104 da tradução
- **End-stage renal failure** – doença renal de estágio final; www.infarmed.pt; “(...)one of these two died within 2 years from end-stage renal failure.”; “(...)uma delas morreu dois anos depois devido a doença renal de estágio final.”; página 176 do original e página 49 da tradução
- **Epiphysial cartilages** – cartilagens de conjugação; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)including abnormal calcium bridges in the epiphysial cartilages(...); “(...)nomeadamente pontes

anormais de cálcio nas cartilagens de conjugação(...)”; página 179 do original e página 51 da tradução

- **Ergotism** – ergotismo; www.ff.up.pt; “*Ergotamine therapy during lactation was associated with ergotism(...)*”; “*A terapêutica com ergotaminas durante a lactação foi associada ao ergotismo(...)*”; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Exacerbation of chronic illness** – exacerbação de doença crónica, www.sppneumologia.pt; “*Complications, such as pneumonia, exacerbation of chronic illness, and even death, have been reported(...)*”; “*Foram relatadas complicações, tais como pneumonia, exacerbação de doença crónica e até mesmo morte(...)*”; página 308 do original e página 161 da tradução
- **Exploratory behaviour** – comportamento exploratório; www.educare.pt; “*A similar study found (...) no long-term differences in early developmental tasks, locomotor activity, or exploratory behaviour(...)*”; “*Um estudo semelhante detectou (...) mas não há registos de diferenças a longo-prazo nas primeiras tarefas de desenvolvimento, actividade locomotora ou comportamento exploratório(...)*”; página 303 do original e página 157 da tradução
- **Extracellular water** – água extracelular; www.ff.up.pt; “*Their volume of distribution is equal to the volume of extracellular water(...)*”; “*O volume de distribuição é igual ao volume de água extracelular(...)*”; página 225 do original e página 88/89 da tradução
- **Extremely obese** – obesidade extrema; www.ff.uc.pt; “*(...)amniocentesis is used when satisfactory ultrasound examination is not possible, for example, in extremely obese women.*”; “*(...)utiliza-se a amniocentese quando não é possível obter resultados satisfatórios com a ecografia, como por exemplo, em mulheres com obesidade extrema.*”; página 147 do original e página 22 da tradução
- **Eye damage** – danos oculares; www.ff.up.pt; “*(...)gastrointestinal irritation and the eye damage that result from their deposition in the retina.*”; “*(...)irritação gastrointestinal e danos oculares, resultantes do depósito na retina.*”; página 168 do original e página 41 da tradução

F

- **Familial Mediterranean fever (FMF)** – Febre Mediterrânica Familiar (FMF); www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*A 27-year-old patient in our clinic with familial Mediterranean fever (FMF) has been treated with colchicine(...)*”; “*Uma paciente da nossa clínica, com 27 anos de idade, que sofre de Febre Mediterrânica Familiar (FMF) e tem recebido terapêutica com colchicina(...)*”; página 174 do original e página 47 da tradução
- **Fat tissue** – tecido gordo; www.ff.up.pt; “*(...)is rapidly distributed to the brain and fat tissue(...)*”; “*(...)é rapidamente distribuído pelo cérebro e tecido gordo(...)*”; página 272 do original e página 130 da tradução
- **Folic acid prophylaxis** – profilaxia com ácido fólico; dn.sapo.pt; título; página 147 do original e página 23 da tradução
- **Follow up** – seguimento (médico); www.forumenfermagem.org “*As part of follow up of mothers receiving chronic drug therapy, babies should(...)*”; “*Como parte do seguimento das mães que recebem quimioterapia crónica, os bebés deveriam(...)*”; página 12 do original e página 12 da tradução
- **Fulminant hepatitis** – hepatite fulminante; www.infarmed.pt; “*Severe, life-threatening and, in some cases, fatal hepatotoxicity, including cholestatic and fulminant hepatitis, hepatic necrosis(...)*”; “*Foi relatada hepatotoxicidade grave, ameaçadora de vida e, em alguns casos, fatal, nomeadamente hepatite fulminante e colestática, necrose hepática(...)*”; página 315 do original e página 167 da tradução

G

- **Gas scavenging systems** – sistemas de exaustão de gás anestésico; www.acss.min-saude.pt; “*This risk can be reduced, if not eliminated, by good gas scavenging systems.*”; “*Poderá reduzir-se o risco, ou até mesmo eliminar, através de bons sistemas de exaustão de gás.*”; página 231 do original e página 93 da tradução
- **Gastroesophageal reflux** – refluxo gastro-esofágico; www.sppneumologia.pt; “*One of my patients suffers from a severe form*

of gastroesophageal reflux and regurgitation.”; “*Uma das minhas pacientes sofre de uma forma grave de refluxo gastro-esofágico e regurgitação.*”; página 281 do original e página 138 da tradução

- **Geneticists** – especialistas em genética; www.chc.min-saude.pt; “*(...)an international group of oncologists, obstetricians, pediatricians, pharmacologists, geneticists, and(...)*”; “*(...)um grupo internacional de oncologistas, obstretas, pediatras e especialistas em farmacologia, genética e(...)*”; página 152 do original e página 26 da tradução
- **Genitourinary infections** – infecções genitourinárias; www.hivmedicine.aidsportugal.com; “*There is a link between untreated genitourinary infections in pregnancy and(...)*”; “*Há uma relação entre infecções genitourinárias não tratadas na gravidez e(...)*”; página 305 do original e página 158 da tradução
- **Glomerular filtration** – filtração glomerular; www.actamedicaportuguesa.com; “*Gadolinium-based contrast agents are excreted almost exclusively by the kidneys through glomerular filtration.*”; “*Os agentes de contraste com base em gadolínio são excretados quase exclusivamente pelos rins através da filtração glomerular.*”; página 225 do original e página 87 da tradução
- **Glycoprotein** – glicoproteína; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*α-Fetoprotein is a glycoprotein produced initially(...)*”; “*A α-fetoproteína é uma glicoproteína produzida primeiramente pela(...)*”; página 146 do original e página 22 da tradução
- **Goitre** – bócio; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)4.3% of all women suffered from thyroid disease or goitre, or were taking(...)*”; “*(...)4,3% de todas as mulheres sofriam de doença da tiróide ou bócio ou estavam a tomar(...)*”; página 262 do original e página 120 da tradução
- **Graft rejection** – rejeição de enxerto; www.forumenfermagem.org; “*(...)the cytochrome P-4503A metabolizing enzyme might put transplant patients receiving cyclosporine at risk of graft rejection.*”; “*(...)citocromo P-4503A pode colocar os pacientes com transplante, e que recebem ciclosporina, em risco de rejeição de enxerto.*”; página 302 do original e página 156 da tradução

- **Gram-positive / Gram-negative bacteria** – bactérias Gram-positivo e Gram-negativo; www.infarmed.pt; “(...)infections caused by Gram-positive and Gram-negative bacteria.”; “(...)infecções provocadas pelas bactérias Gram-positivo e Gram-negativo.”; página 306 do original e página 158 da tradução
- **Guillain-Barré syndrome** – síndrome de Guillain-Barré; www.ff.ul.pt; “(...)Guillain-Barré syndrome occurs in about one of every million people vaccinated.”; “(...)a síndrome de Guillain-Barré ocorre cerca de 1 vez em cada milhão de pessoas vacinadas.”; página 309 do original e página 162 da tradução

H

- **HIV-1 RNA level** – nível de RNA de VIH1; www.aefml.pt; “(...)combination therapy is recommended for all pregnant women with HIV-1 infection regardless of antenatal HIV-1 RNA level.”; “Recomenda-se (...) terapêutica de combinação a todas as grávidas com infecção VIH-1 independentemente do nível de RNA de VIH1 pré-natal.”; página 316 do original e página 168 da tradução
- **Health care professional** – profissional de cuidados de saúde; www.ordemenfermeiros.pt; “Since 1985 Motherisk has counseled and informed hundreds of thousands of pregnant women, their families and health care professionals.”; “Desde 1985, o Motherisk tem vindo a aconselhar e a informar milhares de grávidas, bem como as suas famílias e profissionais de cuidados de saúde.”; prefácio
- **Health care provider** – médico, provedor de cuidados de saúde; www.unicef.pt; “(...)large numbers of women are seeing their health care providers in high levels of anxiety after unintentionally taking medications or(...); “(...)muitas mulheres consultam os médicos com grandes níveis de ansiedade após terem tomado medicamentos ou(...); prefácio
- **Heart rate** – taxa cardíaca; www.infarmed.pt; “Other effects include increased heart rate, reddened eyes(...); “Outros efeitos incluem

aumento da taxa cardíaca, olhos vermelhos(...)”; página 272 do original e página 130 da tradução

- **Heartburn** – azia ou pirose; www.infarmed.pt; “*Heartburn affects 30% to 50% of all pregnant women and tends to(...)*”; “*A azia afecta 30% a 50% das grávidas e tende a(...)*”; página 281 do original e página 138 da tradução
- **Heart-valve prostheses** – prótese de válvula cardíaca; www.infarmed.pt; “*One exception is thromboprophylaxis for patients with heart-valve prostheses.*”; “*Torna-se excepção para a tromboprofilaxia em pacientes com próteses de válvula cardíaca.*”; página 209 do original e página 76 da tradução
- **Hematologic parameters** – parâmetros hematológicos; www.chc-hematologia.org; “*If breastfeeding is continued, drug levels in milk and infant plasma, and infant hematologic parameters, must be monitored.*”; “*Para se continuar a amamentação deve monitorizar-se os níveis de droga no leite materno e no plasma da criança, bem como os seus parâmetros hematológicos.*”; página 6 do original e página 8 da tradução
- **Hemolysis** – hemólise; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*These drugs occasionally produce a life-threatening syndrome of acute fatty liver of pregnancy and hemolysis(...)*”; “*Ocasionalmente, estes fármacos produzem uma síndrome ameaçadora de vida de fígado gordo agudo da gravidez e hemólise(...)*”; página 315 do original e página 167 da tradução
- **Hemopoietic depression** – depressão hematopoiética; www.infarmed.pt; “*Only a few reports associate chemotherapy administered to a mother with hemopoietic depression in her infant.*”; “*Apenas alguns casos associam a quimioterapia administrada à mãe a depressão hematopoiética da criança.*”; página 151 do original e página 25 da tradução
- **Hepatic necrosis** – necrose hepática; www.infarmed.pt; “*Severe, life-threatening and, in some cases, fatal hepatotoxicity, including cholestatic and fulminant hepatitis, hepatic necrosis(...)*”; “*Foi relatada hepatotoxicidade grave, ameaçadora de vida e, em alguns casos, fatal,*

nomeadamente hepatite fulminante e colestática, necrose hepática e(...)”;
página 315 do original e página 167 da tradução

- **Hepatic steatosis** – esteatose hepática; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*The NARTI drugs might induce mitochondrial dysfunction characterized by (...) hepatic steatosis, and lactic acidosis(...)*”; “*Os fármacos ITRN podem induzir disfunção mitocondrial caracterizada por (...) esteatose hepática e acidose láctica(...)*”; página 315 do original e página 167 da tradução
- **Hepatotoxicity** – hepatotoxicidade; www.infarmed.pt; “*(...)neonatal consequences of maternal valproic acid use include (...) hepatotoxicity (sometimes fatal)(...)*”; “*(...)consequências neonatais do uso materno de ácido valpróico incluem (...) hepatotoxicidade (por vezes fatal)(...)*”; página 146 do original e página 21 da tradução
- **Hippocampus** – hipocampo; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)thyroid insufficiency in pregnant rats disrupted migration of neurons in the fetal cortex and hippocampus(...)*”; “*(...)a insuficiência tiroideia em ratazanas grávidas interrompeu a migração dos neurónios no córtex e hipocampo do feto(...)*”; página 263 do original e página 121 da tradução
- **Hodgkin’s disease** – Doença de Hodgkin; linfoma de Hodgkin, www.huc.min-saude.pt; “*I have an 8 weeks’ pregnant patient who was diagnosed with stage III Hodgkin’s disease last week.*”; “*Tenho uma paciente grávida de 8 semanas a quem foi diagnosticado linfoma de Hodgkin de estágio III na semana passada.*”; página 150 do original e página 24 da tradução
- **Human immunodeficiency virus (HIV)** – Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH); www.aidsportugal.com; “*One of my pregnant patients tested positive for human immunodeficiency virus (HIV).*”; “*Uma das minhas pacientes grávidas teve um resultado positivo para o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).*”; página 312 do original e página 164 da tradução
- **Hyperandrogenism** – hiperandrogenismo; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*PCOS is defined by the presence of oligo-ovulation or anovulation in combination with*

hyperandrogenism.”; “*A SOP define-se pela presença de oligo-ovulação ou anovulação em combinação com hiperandrogenismo.*”; página 274 do original e página 132 da tradução

I

- **Ill effects** – efeitos nocivos; “*(...)babies should be routinely monitored for signs or symptoms of ill effects.*”; “*(...)os bebês deveriam ser monitorizados para prevenir sinais ou sintomas de efeitos nocivos.*”; página 12 do original e página 12 da tradução
- **Inclusion criteria** – critérios de inclusão; www.huc.min-saude.pt; “*Twenty-four studies met our inclusion criteria(...)*”; “*Vinte e quatro estudos (...) foram de encontro aos nossos critérios de inclusão.*”; página 162 do original e página 35 da tradução
- **Inflammatory bowel disease** – doença inflamatória intestinal; www.spreumatologia.pt; “*We have shown similar trends in women treated for (...) inflammatory bowel disease.*”; “*Mostrámos padrões semelhantes em mulheres a receberem propiltiouracilo para a terapêutica (...) de doença inflamatória intestinal.*”; página 12 do original e página 13 da tradução
- **Intestinal epithelium** – epitélio do intestino; users.med.up.pt; “*Most chemotherapeutic agents have been shown to damage rapidly dividing cells, such as bone marrow, intestinal epithelium(...)*”; “*A maioria dos agentes quimioterapêuticos têm vindo a revelar danos de forma rápida nas células divisoras, nomeadamente na medula óssea, no epitélio do intestino(...)*”; página 151 do original e página 25 da tradução
- **Intranasal preparations** – solução intranasal; www.medisa.pt; “*(...)intranasal preparations are superior to placebo(...)*”; “*(...)soluções intranasais representam uma maior ajuda para deixar de fumar do que o placebo.*”; página 171 do original e página 44 da tradução

K

- **Keratinization disorder** – distúrbio da queratinização; www.itmedicina.com “*(...)etretinate (Tegison) is prescribed for patients*

with psoriasis and other keratinization disorders.”; “(...)o etretinato (Tegison) é prescrito a pacientes com psoríase ou outros distúrbios da queratinização.”; página 251 do original e página 109 da tradução

L

- **Lactic acidosis** – acidose láctica; www.aidsportugal.com; “*The NARTI drugs might induce mitochondrial dysfunction characterized by (...) hepatic steatosis, and lactic acidosis(...)*”; “*Os fármacos ITRN podem induzir disfunção mitocondrial caracterizada por (...) esteatose hepática e acidose láctica(...)*”; página 315 do original e página 167 da tradução
- **Likert scale** – escala de Likert; www.sp-ps.com; “*A five-item Likert scale was used to assess the severity of their NVP symptoms.*”; “*Utilizou-se uma escala de Likert de cinco pontos para avaliar a gravidade dos sintomas de NVG.*”; página 229 do original e página 91 da tradução
- **Liver cirrhosis** – cirrose hepática; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)colchicine is used for treating liver cirrhosis(...)*”; “*(...)a colchicina é utilizada para a terapêutica de cirrose hepática(...)*”; página 174 do original e página 47 da tradução
- **Long bones** – ossos longos; www.spreumatologia.pt; “*(...)abnormal calcium bridges in the epiphyseal cartilages of the vertebrae and long bones.*”; “*(...)pontes anormais de cálcio nas cartilagens de conjugação das vértebras e dos ossos longos.*”; página 179 do original e página 51 da tradução
- **Lower esophageal sphincter pressure** – pressão no esfíncter esofágico inferior; www.sppneumologia.pt; “*Lower esophageal sphincter pressure decreases and the sphincter’s adaptive responses(...)*”; “*A pressão no esfíncter esofágico inferior diminui e as respostas adaptáveis(...)*”; página 281 do original e página 138 da tradução

M

- **Magnetic resonance imaging (MRI)** – ressonância magnética; www.proz.com; “*A pregnant patient who underwent magnetic resonance*

imaging (MRI) because of(...)”; “(...)uma paciente grávida, que se submeteu a uma ressonância magnética (RM) devido(...)”;

página 224 do original e página 87 da tradução

- **Maintenance therapy** – terapêutica de manutenção; www.infarmed.pt; “(...)single weekly doses, such as those used for rheumatoid arthritis maintenance therapy, are unlikely to pose substantial risk to babies.”; “(...)doses únicas semanais, utilizadas por exemplo na terapêutica de manutenção para artrite reumatóide, são pouco prováveis de representar um risco substancial para os bebés.”; página 6 do original e página 8 da tradução
- **Major depression** – depressão maior; www.forumenfermagem.org; “One of my patients who was taking an antidepressant for major depression is now pregnant(...)”;
- “Uma das minhas pacientes, que estava a tomar um antidepressivo para depressão maior, está grávida e(...)”;
- página 293 do original e página 149 da tradução
- **Malignancies** – malignidades; www.infarmed.pt; “Incidence of second malignancies in these children should be evaluated.”;
- “Dever-se-ia avaliar a incidência de segundas malignidades nestas crianças.”;
- página 151 do original e página 25 da tradução
- **Manic depression** – psicose maníaco-depressiva; dicionário Inglês-Português Porto Editora; “One of my patients is receiving lithium for manic depression.”;
- “Uma das minhas pacientes recebe lítio para a terapêutica de psicose maníaco-depressiva.”;
- página 16 do original e página 16 da tradução
- **Mantel-Haenszel** – método de Mantel-Haenszel; www.spneurologia.org; “Nine studies investigating teratogenicity met the inclusion criteria; the Mantel-Haenszel summary odds ratio was 1.02(...)”;
- “Nove estudos de investigação da teratogenicidade foram de encontro aos critérios de inclusão; o sumário da razão de probabilidade do método de Mantel-Haenszel foi de 1,02(...)”;
- página 278 do original e página 135 da tradução
- **Middle cerebral artery** – artéria cerebral média; www.actamedicaportuguesa.com; “Results of Doppler scans of the (...)”

middle cerebral artery were normal.”; “*Os resultados do Doppler realizados (...) à artéria cerebral média estavam normais.*”; página 205 do original e página 73 da tradução

- **Mitochondrial dysfunction** – disfunção mitocondrial; www.aidsportugal.com; “*The NARTI drugs might induce mitochondrial dysfunction characterized by(...)*”; “*Os fármacos ITRN podem induzir disfunção mitocondrial caracterizada por(...)*”; página 315 do original e página 167 da tradução
- **Mitosis** – mitose; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Colchicine (...) affects mitosis and other microtubule-dependent functions(...)*”; “*A colchicina (...) afecta a mitose e outras funções de células dependentes de microtúbulos(...)*”; página 174 do original e página 47 da tradução
- **MRI contrast agents** – agente de contraste na ressonância magnética; www.mni.pt; “*A pregnant patient who underwent magnetic resonance imaging (...) was told that MRI contrast agents (...) are contraindicated during pregnancy.*”; “*Disseram a uma paciente grávida, que se submeteu a uma ressonância magnética (RM) (...) que os agentes de contraste na ressonância magnética (...) são contra-indicados durante a gravidez.*”; página 224 do original e página 87 da tradução
- **Mucosal ulceration** – ulceração mucosa; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)and other conditions (12%), which included prophylaxis against mucosal ulceration.*”; “*(...)e outras patologias (12%), que incluíam profilaxia de ulceração mucosa.*”; página 282 do original e página 139 da tradução
- **Multicentre study** – estudo multicêntrico; www.actamedicaportuguesa.com; “*In addition, START (...), the first long-term, multicentre, prospective, double-blind study(...)*”; “*Além disso, o START (...) foi o primeiro estudo duplamente cego, prospectivo, multicêntrico e a longo prazo que(...)*”; página 238 do original e página 99 da tradução
- **Mutagenic effects** – efeitos mutagénicos; www.ff.up.pt; “*(...)no carcinogenic or mutagenic effects have been observed and(...)*”; “*(...)não*

se observaram efeitos carcinogénicos ou mutagénicos(...)”; página 225 do original e página 88 da tradução

- **Mutagenic risk** – riscos mutagénicos; www.moo.pt; “(...)colchicine use throughout pregnancy carries no substantial teratogenic or mutagenic risk when(...)”; “(...)a utilização de colchicina durante a gravidez não acarreta riscos teratogénicos ou mutagénicos substanciais(...)”; página 174 do original e página 47 da tradução
- **Myeloproliferative disorders** – doenças mieloproliferativas; www.oncologiapediatrica.org; “Hydroxyurea used for myeloproliferative disorders and sickle cell anemia has potent teratogenic effects in animals.”; “A hidroxiurea utilizada para doenças mieloproliferativas e anemia de células falciformes tem efeitos teratogénicos potentes em animais.”; página 316 do original e página 168 da tradução

N

- **Neurotic depression** – depressão neurótica; www.psicologia.com.pt; “Linde and Mulrow published a meta-analysis that included 2291 patients with neurotic depression or(...)”; “Linde e Mulrow publicaram uma meta-análise que incluía 2291 pacientes com depressão neurótica ou(...)”; página 301 do original e página 155 da tradução
- **Nicotine replacement therapy** – terapêutica de substituição de nicotina; www.infarmed.pt; título; página 171 do original e página 44 da tradução
- **Nonproductive cough** – tosse não produtiva; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “The disease causes rapid onset of fever, myalgia (...) and nonproductive cough.”; “A doença provoca um rápido ataque de febre, mialgia (...) e tosse não produtiva.”; página 308 do original e página 161 da tradução
- **Non-ulcer dyspepsia** – dispepsia não ulcerosa; www.infarmed.pt; “(...)the role of this infection in non-ulcer dyspepsia is uncertain.”; “(...)não se sabe exactamente qual o papel desta infecção na dispepsia não ulcerosa.”; página 282 do original e página 140 da tradução
- **Nuclear medicine physician** – nuclearista (médico especialista em medicina nuclear); www.spmn.org; “Consultation with a nuclear

medicine physician and reading the various literature resources available will assist in(...)”; “*A consulta com um nuclearista e a leitura de diferentes fontes literárias disponíveis ajudarão a(...)*”; página 8 do original e página 11 da tradução

- **Nucleic acid synthesis** – síntese de ácidos nucleicos; www.ff.ul.pt; “*(...)sulfonamide antibiotics inhibit nucleic acid synthesis by interfering with(...)*”; “*Os antibióticos de trimetoprim e sulfonamida inibem a síntese de ácidos nucleicos ao interferirem com(...)*”; página 306 do original e página 159 da tradução

O

- **Occipital bone** – osso occipital; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)warfarin-associated malformations at birth, manifested by occipital bone abnormalities(...)*”; “*(...)malformações congénitas associadas à varfarina, que se manifestaram por anomalias do osso occipital(...)*”; página 181 do original e página 53 da tradução
- **Oligomenorrhoea** – oligomenorreia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Metformin is known to facilitate conception in women who have oligomenorrhoea and PCOS.*”; “*A metformina é conhecida por facilitar a concepção nas mulheres com oligomenorreia e SOP.*”; página 275 do original e página 133 da tradução
- **Oliguria** – oligúria; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Adverse renal effects reported include fatal anuria, renal failure, oliguria(...)*”; “*Os efeitos renais adversos incluem anúria fetal, insuficiência renal, oligúria(...)*”; página 243 do original e página 102 da tradução

P

- **Palmoplantar pustulosis** – pustulose palmo-plantar; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)colchicine is used for treating (...) skin disorders, such as psoriasis, palmoplantar pustulosis...*”; “*(...)a colchicina é utilizada para a terapêutica de (...) distúrbios da pele, tais como psoríase, pustulose palmo-plantar(...)*”; página 174 do original e página 47/48 da tradução

- **Patch** – adesivo (de nicotina); www.ff.up.pt; “*Are there any studies now to show that the patch works?*”; “*Existem estudos actuais que demonstrem que o adesivo funciona?*”; página 171 do original e página 44 da tradução
- **Pathophysiology** – patofisiologia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)inconsistent sperm pathologies could be explained by variability in disease pathophysiology(...)*”; “*(...)apesar das patologias de inconsistência do esperma poderem ser explicadas mais pela variabilidade na patofisiologia da doença(...)*”; página 175 do original e página 48 da tradução
- **Peer review** – revisão paritária, www.fenprof.pt; revisão por pares, www.apfisisio.pt; “*Taken together, there are three peer-reviewed published studies showing no increased rates of(...)*”; “*Existem ao todo três estudos publicados e paritários que não demonstram aumento de taxas de(...)*”; página 288 do original e página 144 da tradução
- **Peritoneal irritation** – irritação peritoneal; www.huc.min-saude.pt; “*(...)an outcome possibly related to attacks of fever and peritoneal irritation in untreated FMF patients.*”; “*(...)um resultado possivelmente relacionado com os ataques de febre e irritação peritoneal nas pacientes com FMF não tratada.*”; página 176 do original e página 50 da tradução
- **Peritonitis** – peritonite; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*The disease manifests clinically by (...) peritonitis(...)*”; “*A doença manifesta-se clinicamente por (...) peritonite(...)*”; página 175 do original e página 48 da tradução
- **Pernicious anemia** – anemia perniciosa; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*The main concern with this high dose of folic acid is that it could mask vitamin B12’ deficiency pernicious anemia.*”; “*A principal preocupação com esta dose elevada de ácido fólico é que pode disfarçar anemia perniciosa deficiente em vitamina B12.*”; página 219 do original e página 83 da tradução
- **Phagocytic properties** – propriedades fagocitárias; www.cardiopneumologia.web.pt; “*(...)affects mitosis and other*

microtubule-dependent functions of cells, including the phagocytic properties of(...)”; “(...)afecta a mitose e outras funções de células dependentes de microtúbulos, nomeadamente as propriedades fagocitárias de(...)”;

página 174 do original e página 47 da tradução

- **Phenotype** – fenótipo; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*A recent study has shown that the elevated risk encompasses open or closed (...) phenotypes of spina bifida.*”; “*Um estudo recente demonstrou que o risco elevado abrange fenótipos abertos, fechados (...) da espinha bífida.*”; página 160 do original e página 33 da tradução
- **Phosphodiesterases** – fosfodiesterases; www.infarmed.pt; “*(...)caffeine increases cellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP) through inhibition of phosphodiesterases.*”; “*(...)a cafeína aumenta os níveis de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) ao inibir fosfodiesterases.*”; página 165 do original e página 38 da tradução
- **Photodermatitis** – fotodermatite; www.infarmed.pt; “*Photodermatitis is a rare, but well recognized, adverse effect.*”; “*A fotodermatite é um efeito adverso raro, mas bem reconhecido.*”; página 302 do original e página 156 da tradução
- **Plasma proteins** – proteínas plasmáticas; www.ff.up.pt; “*(...)extensively bound to plasma proteins (97%).*”; “*(...)fica ligado de forma extensiva às proteínas plasmáticas (97%).*”; página 272 do original e página 130 da tradução
- **Platelets** – plaquetas; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*The LMWHs have weaker interactions with platelets and inhibit bone formation(...)*”; “*As HBPM tem interações mais fracas com as plaquetas e não têm um efeito tão inibidor de formação óssea(...)*”; página 210 do original e página 77 da tradução
- **Pleuritis** – pleurite; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*The disease manifests clinically by (...) peritonitis, pleuritis(...)*”; “*A doença manifesta-se clinicamente por (...) peritonite, pleurite(...)*”; página 175 do original e página 48 da tradução
- **Polycystic ovary syndrome (PCOS)** – síndrome do ovário poliquístico (SOP); www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*A pregnant patient with*

polycystic ovary syndrome (PCOS) asked me whether(...)”; “*Uma paciente grávida com síndrome do ovário poliquístico (SOP) perguntou-me se(...)*”; página 274 do original e página 132 da tradução

- **Polymorphonuclear cells** – células polimorfonucleares; www.ff.up.pt; “*(...)affects mitosis and other microtubule-dependent functions of cells, including the phagocytic properties of polymorphonuclear cells.*”; “*(...)afecta a mitose e outras funções de células dependentes de microtúbulos, nomeadamente as propriedades fagocitárias de células polimorfonucleares.*”; página 174 do original e página 47 da tradução
- **Polysaccharides** – polissacarídeos; estudmed.com.sapo.pt; “*...carbohydrates (polysaccharides)(...)*”; “*(...)carbohidratos (polissacarídeos)(...)*”; página 196 do original e página 65 da tradução
- **Practicing physician** – médico; “*Establishing the safety of medications in pregnancy is one of the most challenging tasks for the practicing physician.*”; “*Para o médico, garantir a segurança da medicação durante a gravidez é dos maiores desafios que pode ter.*”; prefácio
- **Primary amyloidosis** – amiloidose primária; www.ff.up.pt; “*(...)colchicine increased survival of those with primary amyloidosis.*”; “*(...)a colchicina aumentou a sobrevivência dos indivíduos com amiloidose primária.*”; página 176 do original e página 49 da tradução
- **Primary hypertension** – hipertensão primária; www.ordemfarmaceuticos.pt; “*A pregnant patient is taking enalapril for primary hypertension.*”; “*Uma paciente grávida está a tomar enalapril para a terapêutica de hipertensão primária.*”; página 198 do original e página 67 da tradução
- **Prophylaxis** – profilaxia; www.infarmed.pt; “*Most of the literature on this drug relates to prophylaxis for malaria.*”; “*A maior parte da literatura acerca deste fármaco está relacionada com a profilaxia da malária.*”; página 168 do original e página 41 da tradução
- **Proteinuria** – proteinúria; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Proteinuria was found in 4 of 960 (0.42%) patients compliant with(...)*”; “*Detectou-se proteinúria em 4 dos 960 (0,42%) pacientes submetidos a(...)*”; página 176 do original e página 49 da tradução

- **Prothrombin mutation** – mutação da protrombina; www.spmi.pt; “(...)for women with previous pregnancy loss and thrombophilia (namely factor V Leiden and prothrombin mutation)(...)”; “(...)em mulheres com histórico de perda de gravidez e trombofilia (nomeadamente de factor V de Leiden e mutação da protrombina)(...)”; página 209 do original e página 76 da tradução
- **Psoriasis** – psoríase; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)colchicine is used for treating (...) skin disorders, such as psoriasis(...)”; “(...)a colchicina é utilizada para a terapêutica de (...) distúrbios da pele, tais como psoríase(...)”; página 174 do original e página 47/48 da tradução
- **Psoriatic arthritis** – artrite psoriática, www.spreumatologia.pt; “Antimalarials have also been shown to be effective for treating psoriatic arthritis.”; “Os antimaláricos também se mostraram eficazes na terapêutica da artrite psoriática.”; página 168 do original e página 41 da tradução
- **Psychopathologic symptoms** – sintomas psicopatológicos; www.psiquiatria-cl.org; “(...)untreated depression during pregnancy suggests that psychopathologic symptoms during pregnancy(...)”; “(...)o risco de depressão não tratada durante a gravidez sugere que os sintomas psicopatológicos durante a gravidez têm(...)”; página 293 do original e página 149 da tradução
- **Psychosis** – psicose; www.psicologia.com.pt; “Seizures, psychosis, and delirium can also occur.”; “Podem também ocorrer ataques, psicose e delírios.”; página 291 do original e página 147 da tradução
- **Pulmonary edema** – edema pulmonar; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “Some reported complications of uncontrolled hypertension during pregnancy are maternal death (...) and pulmonary edema(...)”; “Outras complicações relatadas devido à hipertensão não controlada durante a gravidez são morte materna (...) e edema pulmonar(...)”; página 198 do original e página 67 da tradução
- **Pulmonary emboli** – embolia pulmonar; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “A few years ago I suffered from

pulmonary emboli.”; “*Há uns anos tive uma embolia pulmonar.*”; página 208 do original e página 75 da tradução

- **Pulmonary resistance arteries** – artérias pulmonares de resistência; informação de profissional de saúde; “*(...)prostaglandin E2 and I2 are potent dilators of the ductus arteriosus and pulmonary resistance arteries.*”; “*(...)prostaglandina E2 e I2 funcionam como vasodilatadores potentes do canal arterial e das artérias pulmonares de resistência.*”; página 155 do original e página 28 da tradução
- **Pulmonary vasculature** – vasculatura pulmonar; www.sppneumologia.pt; “*(...)ASA and NSAIDs might alter the pulmonary vasculature during(...)*”; “*(...)a ingestão de AAS e de AINE possam alterar a vasculatura pulmonar(...)*”; página 156 do original e página 30 da tradução

R

- **Radiology practices** – práticas de radiologia; www.labmed.pt; “*Current radiology practices and recommendations discourage the use of(...)*”; “*As recomendações e práticas de radiologia actuais desencorajam a utilização de(...)*”; página 224 do original e página 87 da tradução
- **Randomized placebo-controlled study** – estudo randomizado e controlado com placebo; revistasdesaude.com.pt; “*(...)reported on the first randomized placebo-controlled study of NRT in pregnant women(...)*”; “*(...)os seguintes resultados no primeiro estudo randomizado, controlado com placebo, de TSN em mulheres grávidas(...)*”; página 172 do original e página 45 da tradução
- **Recall bias** – reconstituição de factos (recall bias); www.infarmed.pt; “*If risk factors are obtained through interviews, they are subject to recall bias(...)*”; “*Se os factores de risco são obtidos através de entrevistas, estes ficam sujeitos a reconstituição de factos (recall bias)(...)*”; página 155 do original e página 29 da tradução
- **Recreational drugs** – drogas recreativas; www.toxicodependencias.pt; “*(...)after intentionally taking medications or recreational drugs into*

pregnancy.”; “(...)após terem tomado medicamentos ou drogas recreativas de forma não intencional durante a gravidez.”; prefácio

- **Reflux esophagitis** – esofagite de refluxo; www.infarmed.pt; “*Effective acid-suppressing drugs are available now for treating peptic and gastric ulcer, reflux esophagitis(...)*”; “*Os fármacos de supressão de ácido gástrico eficazes estão agora disponíveis para o tratamento de úlcera gástrica e péptica, esofagite de refluxo(...)*”; página 281 do original e página 138 da tradução
- **Regurgitation** – regurgitação; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*One of my patients suffers from a severe form of gastroesophageal reflux and regurgitation.*”; “*Uma das minhas pacientes sofre de uma forma grave de refluxo gastro-esofágico e regurgitação.*”; página 281 do original e página 138 da tradução
- **Renin-angiotensin system** – sistema renina-angiotensina; www.infarmed.pt; “*(...)the direct effect of an ACE inhibitor on the fetal renin-angiotensin system.*”; “*(...)efeitos directos que um inibidor da ECA tem no sistema renina-angiotensina do feto.*”; página 206 do original e página 74 da tradução
- **Renovascular hypertension** – hipertensão renovascular; www.infarmed.pt; “*They are also used in treatment of renovascular hypertension, autoimmune diseases(...)*”; “*São também utilizados na terapêutica de hipertensão renovascular, doenças autoimunes(...)*”; página 199 do original e página 67 da tradução
- **Retinal deposits** – depósitos na retina; www.portaloptico.com; “*(...)which is of minor clinical importance and does not correlate with retinal deposits.*”; “*(...)facto de menor importância clínica, mas não estão correlacionados com depósitos na retina.*”; página 169 do original e página 42 da tradução
- **Retrosternal burning** – dor retro-esternal; www.infarmed.pt; “*(...)when a patient describes retrosternal burning that radiates up to the neck(...)*”; “*(...)quando a paciente descreve uma dor retro-esternal que irradia até ao pescoço(...)*”; página 283 do original e página 140 da tradução

- **Rheumatic disorders** – doenças/patologias reumáticas; www.min-saude.pt; “*These drugs are currently used for rheumatic disorders(...)*”; “*Atualmente, estes fármacos são utilizados para a terapêutica de patologias reumáticas(...)*”; página 152 do original e página 26 da tradução

S

- **Schizophrenia** – esquizofrenia; www.jasfarma.pt; “*One of my patients is taking olanzepine for schizophrenia.*”; “*Uma das minhas pacientes toma olanzapina para a terapêutica de esquizofrenia.*”; página 159 do original e página 32 da tradução
- **Scleroderma** – escleroderma; www.infarmed.pt; “*(...)colchicine is used for treating (...) scleroderma...*”; “*(...)a colchicina é utilizada para a terapêutica de (...) escleroderma(...)*”; página 175 do original e página 47/48 da tradução
- **Self-limiting** – (doença) auto-limitada; www.infarmed.pt; “*Hemopoietic depression is self-limiting, but it increases the risk of(...)*”; “*A depressão hematopoiética é uma doença auto-limitada, mas aumenta o risco de(...)*”; página 151 do original e página 25 da tradução
- **Severe cystic acne** – acne nódulo-quístico grave; www.ordemfarmaceuticos.pt, www.infarmed.pt; “*Isotretinoin (...) is used to treat severe cystic acne that has proven(...)*”; “*A isotretinoína (...) é utilizada no tratamento de acne nódulo-quístico grave, que se demonstrou(...)*”; página 251 do original e página 109 da tradução
- **Severe glomerulopathy** – glomerulopatia grave; www.actamedicaportuguesa.com; “*In a third case where enalapril was started at 24 weeks for severe glomerulopathy, a stillborn infant(...)*”; “*Num terceiro caso, em que o enalapril foi iniciado às 24 semanas devido a terapêutica de glomerulopatia grave, ocorreu um parto com mortinascimento(...)*”; página 200 do original e página 69 da tradução
- **Short-term treatment** – terapêutica a curto prazo; www.infarmed.pt; “*In fact, the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada considers the short-term treatment of(...)*”; “*Na verdade, a Sociedade de Obstetrícia*

e Ginecologia do Canadá considera necessário que se realizem estudos acerca da terapêutica a curto prazo de(...); página 157 do original e página 30 da tradução

- **Sickle cell anemia** – anemia de células falciformes ou drepanocitose; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Hydroxyurea used for myeloproliferative disorders and sickle cell anemia has potent teratogenic effects in animals.*”; “*A hidroxiurea utilizada para doenças mieloproliferativas e anemia de células falciformes tem efeitos teratogénicos potentes em animais.*”; página 316 do original e página 168 da tradução
- **Single-agent chemotherapy** – quimioterapia como agente único; www.infarmed.pt; “*The risk of malformations when chemotherapy is administered during the first trimester has been estimated at 10% for single-agent chemotherapy and(...)*”; “*Estimou-se que o risco de malformações subsequentes da quimioterapia durante o primeiro trimestre é de 10% para quimioterapia como agente único e(...)*”; página 151 do original e página 25 da tradução
- **Skin disorders** – distúrbios da pele; www.infarmed.pt; “*(...)colchicine is used for treating (...) certain skin disorders, such as psoriasis(...)*”; “*(...)a colchicina é utilizada para a terapêutica de (...) determinados distúrbios da pele, tais como psoríase(...)*”; página 174 do original e página 47/48 da tradução
- **Skin rash** – erupção cutânea; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)for treating some forms of skin rash as well as(...)*”; “*(...)no tratamento de algumas formas de erupção cutânea como também(...)*”; página 168 do original e página 41 da tradução
- **Sphincter tonus** – tonus do esfíncter; www.ff.up.pt; “*It is unclear whether estrogen, progesterone, or both influence sphincter tonus.*”; “*Não está esclarecido se o estrogénio, a progesterona ou ambos influenciam o tonus do esfíncter.*”; página 281 do original e página 138 da tradução
- **Stroke** – acidente vascular cerebral (AVC); www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Some reported complications of uncontrolled hypertension during pregnancy are maternal death,*

stroke(...)”; “*Outras complicações relatadas devido à hipertensão não controlada durante a gravidez são morte materna, acidente vascular cerebral(...)*”; página 198 do original e página 67 da tradução

- **Syncytiotrophoblasts** – sincitiotrofoblasto; forum.med.up.pt; “*(...)prevention of human cytotrophoblast differentiation into syncytiotrophoblasts following in vitro colchicine(...)*”; “*(...)prevenção do citotrofoblasto humano para sincitiotrofoblasto seguido de terapêutica in vitro com colchicina(...)*”; página 175 do original e página 48 da tradução
- **Systemic lupus erythematosus (SLE)** – lupus eritematoso sistémico (LES); www.spneumatologia.pt; “*(...)as well as systemic symptoms associated with systemic lupus erythematosus (SLE).*”; “*(...)como também de sintomas sistémicos associados ao lupus eritematoso sistémico (LES).*”; página 168 do original e página 41 da tradução
- **Systemic symptoms** – sintomas sistémicos; www.infarmed.pt; “*(...)for treating some forms of skin rash as well as systemic symptoms(...)*”; “*(...)no tratamento de algumas formas de erupção cutânea como também de sintomas sistémicos(...)*”; página 168 do original e página 41 da tradução

T

- **Target prothrombin time** – tempo de protrombina alvo; www.infarmed.pt; “*Warfarin dose was adjusted for a target prothrombin time of 2 to 2.5 times(...)*”; “*A dose de varfarina foi ajustada para um tempo de protrombina alvo de 2 a 2,5 vezes(...)*”; página 180 do original e página 53 da tradução
- **Targeted ultrasound** – ecografia de diagnóstico; informação de profissional de saúde; “*Prenatal evaluation of valproic acid exposed fetuses must, therefore, include targeted ultrasound examination(...)*”; “*No entanto, a avaliação pré-natal de ácido valpróico aos fetos expostos deve incluir uma ecografia de diagnóstico(...)*”; página 147 do original e página 22 da tradução
- **Thyroid-stimulating hormone (TSH)** – hormona de estimulação da tiróide; www.spedm.org; “*(...)2.2% of pregnant women in their second*

trimester had thyroid-stimulating hormone (TSH) levels at or above(...)”; “(...)2,2% das grávidas no segundo trimestre tinham níveis de hormonas de estimulação da tiróide (TSH) de 6 mU/L ou acima.”; página 262 do original e página 120 da tradução

- **Thromboplastin time** – tempo de tromboplastina; www.ff.up.pt; “*There is also no need for frequent monitoring of partial tromboplastin time.*”; “Além disso, não há uma necessidade de monitorização frequente do tempo de tromboplastina parcial.”; página 208 do original e página 75 da tradução
- **Thromboprophylaxis** – trombo profilaxia; www.infarmed.pt; “*A study of 108 women who received low molecular weight heparin for thromboprophylaxis showed no(...)*”; “Um estudo de 108 mulheres que receberam heparina de baixo peso molecular para terapêutica de trombo profilaxia não revelaram(...)”; página 182 do original e página 54 da tradução
- **Thromboxane synthetase inhibitor** – inibidor da tromboxano sintetase; www.homerreologia.com; “*Animal studies have shown ginger to be a potent thromboxane synthetase inhibitor(...)*”; “Estudos realizados em animais demonstraram que o gengibre é um potente inibidor da tromboxano sintetase(...)”; página 229 do original e página 92 da tradução
- **Trial and error** – ensaio e erro, método de tentativas; dicionário Inglês-Português Porto Editora; “*Is there any way to predict whether a drug taken by a mother is safe for a suckling baby, or is it just trial and error?*”; “Há alguma maneira de prever se um medicamento tomado pela mãe representa perigo para o bebé lactente, ou é apenas ensaio e erro?”; página 16 do original e página 16 da tradução
- **Tukey’s method** – método de Tukey; Itodi.est.ips.pt; “*Cohen’s D, the overall effect size as determined by Tukey’s method, was -0.001(...)*”; “O d de Cohen, o tamanho do efeito geral determinado pelo método de Tukey, foi de -0,001(...)”; página 279 do original e página 136 da tradução

- **Uncomplicated mild chronic hypertension** – hipertensão crónica moderada; sem fonte fiável; “*Maternal and perinatal morbidity and mortality are generally not increased when patients have uncomplicated mild chronic hypertension.*”; “*Normalmente, a taxa de mortalidade e morbidade materna e perinatal não aumenta quando as pacientes têm hipertensão crónica moderada.*”; página 198 do original e página 67 da tradução
- **Urinary tract infections (UTIs)** – infecções do tracto urinário (ITU); www.ff.ul.pt; “*(...)physicians are advised to use alternative antimicrobial medications for treatment of urinary tract infections (UTIs)(...)*”; “*(...)os médicos são aconselhados a utilizar medicamentos antimicrobianos alternativos para o tratamento de infecções do tracto urinário (ITU)(...)*”; página 305 do original e página 158 da tradução

V

- **Vascular beds** – território vascular; www.fct.mctes.pt; “*(...)redistribution of blood flow in other fetal vascular beds.*”; “*(...)redistribuição do fluxo sanguíneo em outros territórios vasculares do feto.*”; página 155 do original e página 28 da tradução
- **Vasoactive hormones** – hormonas vasoactivas; www.fisiologia.med.up.pt; “*(...)depression increases excretion of vasoactive hormones(...)*”; “*(...)a depressão aumenta a excreção de hormonas vasoactivas(...)*”; página 294 do original e página 151 da tradução
- **Visual analog scales** – escala visual análoga; www.apfio.pt; “*Subjects graded the severity of nausea using visual analog scales and recorded(...)*”; “*Os indivíduos classificaram a gravidade das náuseas de acordo com escalas visuais análogas e registaram(...)*”; página 229 do original e página 91 da tradução

W

- **Washout period** – período de eliminação; www.proz.com; “*This was followed by a 2-day washout period and a second 4-day period(...)*”; “*Em seguida tiveram um período de eliminação de 2 dias e depois tomaram*

cápsulas de 250 mg de placebo durante 4 dias.”; página 229 do original e página 91 da tradução

- **Withdrawal syptoms** – sintomas de abstinência; www.manualmerck.com; “*Manifestations of withdrawal symptoms, including(...)*”; “*As manifestações de sintomas de abstinência, nomeadamente(...)*”; página 146 do original e página 21 da tradução

Z

- **Zero-order kinetics** – cinética de ordem zero; www.ff.up.pt; “*Because alcohol elimination follows zero-order kinectics, drinking water(...)*”; “*Uma vez que a eliminação do álcool segue a cinética de ordem zero, beber água(...)*”; página 213 do original e página 79 da tradução
- **Zollinger-Ellison syndrome** – síndrome de Zollinger-Ellison; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Effective acid-suppressing drugs are available now for treating peptic and gastric ulcer, reflux esophagitis, and Zollinger-Ellison syndrome.*”; “*Os fármacos de supressão de ácido gástrico eficazes estão agora disponíveis para o tratamento de úlcera gástrica e péptica, esofagite de refluxo e síndrome de Zollinger-Ellison.*”; página 281 do original e página 138 da tradução

GLOSSÁRIO
DE
TERMOS
DE
FARMACOLOGIA

A

- **5-aminoacetylsalicylic acid** – ácido 5-aminosalicílico; www.spmi.pt; “*We have shown similar trends in women treated (...) with 5-aminoacetylsalicylic acid for inflammatory bowel disease.*”; “*Mostrámos padrões semelhantes em mulheres a receberem (...) ácido 5-aminosalicílico para a terapêutica de doença inflamatória intestinal.*”; página 12 do original e página 13 da tradução
- **Abacavir** – abacavir; www.aidsportugal.com; “*Abacavir exhibits developmental toxicity and increased incidence of fetal anasarca(...)*”; “*O abacavir apresenta uma toxicidade de desenvolvimento e incidência elevada de hidrósia fetal(...)*”; página 315 do original e página 167 da tradução
- **ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors** – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA); www.infarmed.pt; título; página 198 do original e página 67 da tradução
- **Acetylcholinesterase (AChE)** – acetilcolinesterase (AChE); www.spneurologia.org; “*Another method for detecting NTDs is measuring Acetylcholinesterase (AChE) in amniotic fluid(...)*”; “*Medir a acetilcolinesterase (AChE) no líquido amniótico é outro método para a detecção de DTN(...)*”; página 147 do original e página 22 da tradução
- **Acid-suppressing drugs** – fármacos para supressão do ácido gástrico; www.infarmed.pt; título; página 281 do original e página 138 da tradução
- **Active metabolites** – metabolito activo; www.infarmed.pt; “*Commonly used systemic corticosteroids include prednisone, cortisone, and the active metabolites of prednisone(...)*”; “*Os corticosteróides sistémicos mais utilizados contêm prednisona, cortisona e os metabolitos activos da prednisona(...)*”; página 237 do original e página 98 da tradução

- **AFP (alfa-fetoprotein) estimation** – cálculo da α -fetoproteína (AFP); sem fonte fiável; “*The two main tools for prenatal detection of NTDs are AFP estimation and(...)*”; “*As duas principais ferramentas para a detecção pré-natal de DTN são o cálculo da α -fetoproteína (AFP) e(...)*”; página 146 do original e página 21 da tradução
- **Alginic acid** – ácido algínico; www.infarmed.pt; “*(...)controlling symptoms with antiacids or alginic acid.*”; “*(...)controlar os sintomas com anti-ácidos ou ácido algínico.*”; página 283 do original e página 140 da tradução
- **Alkamide** – alcanida; hivmedicine.aidsportugal.com; “*(...)amides (alkamides)(...)*”; “*amidos (alcanida)*”; página 196 do original e página 65 da tradução
- **Alkylating agents** – agentes alquilantes; www.infarmed.pt; “*Alkylating agents (mainly cyclophosphamide) and antimetabolites(...)*”; “*(...)agentes alquilantes (principalmente a ciclofosfamida) e antimetabolitos(...)*”; página 152 do original e página 26 da tradução
- **Aluminum hydroxide** – hidróxido de alumínio; www.infarmed.pt; “*Sucralfate, cholestyramine resin, and aluminum hydroxide can interfere with L-T4 absorption.*”; “*O sucralfato, a resina colestiramina e o hidróxido de alumínio podem interferir na absorção de L-T4.*”; página 264 do original e página 122 da tradução
- **Amiodarone** – amiodarona; www.infarmed.pt; “*(...)and levels of amiodarone, cyclosporine, and lithium should be monitored.*”; “*(...)os níveis de amiodarona, ciclosporina e lítio devem ser monitorizados.*”; página 5 do original e página 7 da tradução
- **Amitriptyline** – amitriptilina; www.infarmed.pt; “*(...)it seemed comparable to maprotiline, imipramine, and amitriptyline.*”; “*(...)parecia comparável à maprotilina, imipramina e amitriptilina.*”; página 302 do original e página 155 da tradução
- **Amprenavir** – amprenavir; www.infarmed.pt; “*Amprenavir and lopinavir have not yet been studied in pregnant women(...)*”; “*O amprenavir e o lopinavir ainda não foram estudados em grávidas(...)*”; página 316 do original e página 168 da tradução

- **Anaphylactoid reactions** – reacções anafilactóides; www.infarmed.pt; “*Reports of maternal anaphylactoid reactions to ranitidine must be interpreted in this context.*”; “*Os relatórios de reacções anafilactóides maternas à ranitidina devem ser interpretadas neste contexto.*”; página 283 do original e página 141 da tradução
- **Angiotensin-2 receptor inhibitors** – Inibidores dos Receptores da Angiotensina II (IRAI); www.infarmed.pt; “*Case reports of use of angiotensin-2 receptor inhibitors during pregnancy show fetal effects(...)*”; “*Casos clínicos sobre a utilização de inibidores dos receptores da angiotensina II durante a gravidez demonstram efeitos fetais(...)*”; página 202 do original e página 71 da tradução
- **Antiacid agent** – agente anti-ácido; www.infarmed.pt; “*She has tried to manage her conditions with an antacid agent, but(...)*”; “*Tentou controlar o problema com um agente anti-ácido mas(...)*”; página 281 do original e página 138 da tradução
- **Antiandrogenic effects** – efeitos antiandrogénicos; www.infarmed.pt; “*(...)no consistent animal data prove that cimetidine has antiandrogenic effects in utero.*”; “*(...)não há dados animais consistentes que provem que a cimetidina provoca efeitos antiandrogénicos no útero.*”; página 282 do original e página 139 da tradução
- **Anticancer drugs** – medicamentos antineoplásicos; www.infarmed.pt; “*Anticancer drugs used in chemotherapy are generally considered incompatible with(...)*”; “*Os medicamentos antineoplásicos utilizados na quimioterapia são normalmente considerados incompatíveis com(...)*”; página 6 do original e página 7 da tradução
- **Anticoagulant drugs** – fármacos anticoagulantes; www.infarmed.pt; “*(...)these agents do not cross the placenta and are considered the anticoagulant drugs of choice(...)*”; “*(...)estes agentes não trespassam a placenta e são considerados fármacos anticoagulantes de escolha(...)*”; página 179 do original e página 51 da tradução
- **Anticoagulant proteins** – proteínas anticoagulantes; www.mac.min-saude.pt; “*(...)the anticoagulant proteins C and S.*”; “*(...)as proteínas anticoagulantes C e S.*”; página 179 do original e página 51 da tradução

- **Antiemetic drugs** – fármacos antieméticos; www.infarmed.pt; “(...)the studies did not specify which antiemetic drugs the women used.”; “(...)os estudos não especificam quais os fármacos antieméticos que as mulheres utilizaram.”; página 162 do original e página 36 da tradução
- **Antifolates** – antifolatos; www.infarmed.pt; “If they (...) are currently taking valproic acid, carbamazepine, or antifolates(...)”; “Se (...) estiverem a tomar ácido valpróico, carbamazepina ou antifolatos(...)”; página 218 do original e página 82 da tradução
- **Antigenic profile** – perfil antigénico; www.egasmoniz.edu.pt; “Because the virus changes its antigenic profile almost every year(...)”; “Uma vez que o vírus muda de perfil antigénico quase todos os anos(...)”; página 308 do original e página 161 da tradução
- **Antihistamines** – anti-histamínicos; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)she can’t function in her executive position at work without her antihistamines.”; “(...)a paciente queixa-se de que não consegue ser produtiva no seu cargo executivo sem a ajuda de anti-histamínicos.”; página 161 do original e página 34 da tradução
- **Antihypertensive agents** – agentes anti-hipertensivos; www.infarmed.pt; “ACEI are excellent antihypertensive agents with few side effects(...)”; “Os IECA são excelentes agentes anti-hipertensivos com poucos efeitos secundários(...)”; página 198 do original e página 67 da tradução
- **Antimalarial drugs** – fármacos antimaláricos; www.infarmed.pt; título; página 168 do original e página 41 da tradução
- **Antimalarial therapy** – terapêutica antimalárica; www.spmi.pt; “Corneal deposits are not a contraindication to antimalarial therapy.”; “Os depósitos na córnea não são uma contra-indicação para a terapêutica antimalárica.”; página 169 do original e página 42 da tradução
- **Antimetabolites** – antimetabolitos; www.infarmed.pt; “Alkylating agents (mainly cyclophosphamide) and antimetabolites(...)”; “(...)agentes alquilantes (principalmente a ciclofosfamida) e antimetabolitos(...)”; página 152 do original e página 26 da tradução

- **Antimicrobial medications** – medicamentos antimicrobianos; www.infarmed.pt; “(...)physicians are advised to use alternative antimicrobial medications for treatment of(...)”; “(...)os médicos são aconselhados a utilizar medicamentos antimicrobianos alternativos para o tratamento de(...)”; página 305 do original e página 158 da tradução
- **Antineoplastic** – antineoplásico; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; título; página 6 do original e página 7 da tradução
- **Anti-Xa levels** – níveis de anti-Xa; www.infarmed.pt; “Testing anti-Xa levels wil allow physicians to(...)”; “Os testes aos níveis de anti-Xa permitirão aos médicos(...)”; página 210 do original e página 77 da tradução
- **Anxiolytics** – ansiolíticos; www.infarmed.pt; título; página 184 do original e página 55 da tradução
- **ASA (acetylsalicylic acid)** – AAS (ácido acetilsalicílico); www.infarmed.pt; “I have a patient with rheumatoid arthritis who needs ASA or another(...)”; “Tenho uma paciente diagnosticada com artrite reumatóide que necessita de AAS ou de outro(...)”; página 155 do original e página 27 da tradução
- **Atenolol** – atenolol; www.infarmed.pt; “She was taking (...) 50 mg of atenolol(...)”; “A paciente estava a tomar (...) 50 mg de atenolol(...)”; página 205 do original e página 73 da tradução
- **Atypical antipsychotics** – antipsicóticos atípicos; www.infarmed.pt; “(...)which, I understand, often happens with some of the new atypical antipsychotics.”; “(...)o que, ao que compreendo, acontece com frequência com alguns dos novos antipsicóticos atípicos.”; página 159 do original e página 32 da tradução
- **Azathioprine** – azatioprina; www.infarmed.pt; “Nine cases of infants breastfed by mothers taking azathioprine (25 to 100 mg/day) appear in the current literature.”; “Na literatura actual aparecem nove casos de crianças amamentadas por mães a tomar azatioprina (25 a 100 mg/dia).”; página 6 do original e página 8 da tradução
- **AZT chemoprophylaxis regimen** – regime de quimioprofilaxia com AZT; www.spp.pt; “Regardless of antenatal virus load, an AZT

chemoprophylaxis regimen (...) should be initiated(...)”; “Apesar da resistência pré-natal do vírus, deve recomendar-se (...) um regime de quimioprofilaxia com AZT(...)”; página 313 do original e página 165 da tradução

- **AZT-resistant virus** – vírus resistente ao AZT; www.aidsportugal.com; “Some clinicians use AZT in combination with other ARV drugs, particularly if a mother is suspected of having an AZT-resistant virus.”; “Alguns médicos utilizam o AZT em combinação com outros fármacos ARV, principalmente se se suspeitar que a mãe tem um vírus resistente ao AZT.”; página 314 do original e página 166 da tradução

B

- **Beclomethasone** – beclometasona; www.infarmed.pt; “Inhaled corticosteroids used to treat asthma or other respiratory symptoms include beclomethasone(...)”; “Os corticosteróides inalados utilizados para a terapêutica de asma ou outros sintomas respiratórios contêm beclometasona(...)”; página 238 do original e página 99 da tradução
- **Benzodiazepines (BZD)** – benzodiazepinas; www.infarmed.pt; BZD, www.ff.up.pt; “Evidence to date from cohort studies did not identify a notable association between use of benzodiazepines (BZDs) and(...)”; “As evidências até à data com base em estudos coórticos não identificam uma associação notável entre a utilização de benzodiazepinas (BZD) e(...)”; página 184 do original e página 55 da tradução
- **Betamethasone** – betametasona; www.infarmed.pt; “Commonly used topical corticosteroids include hydrocortisone and betamethasone.”; “Os corticosteróides tópicos mais utilizados contêm hidrocortisona e betametasona.”; página 238 do original e página 100 da tradução
- **Biguanides** – biguanidos; www.infarmed.pt; “Another study showed that, although exposure to both biguanides, phenformin and metformin(...)”; “Outro estudo demonstrou que, apesar da exposição a biguanidos, fenformina e metformina(...)”; página 275 do original e página 133 da tradução

- **Bromocriptine** – bromocriptina; www.infarmed.pt; “*Bromocriptine effectively suppresses lactation and(...)*”; “*A bromocriptina suprime, efectivamente, a lactação e(...)*”; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Budesonide** – budesonida; www.infarmed.pt; “*Inhaled corticosteroids used to treat asthma or other respiratory symptoms include beclomethasone, budesonide(...)*”; “*Os corticosteróides inalados utilizados para a terapêutica de asma ou outros sintomas respiratórios contêm beclometasona, budesonida(...)*”; página 238 do original e página 99 da tradução
- **Benazepril** – benazepril; www.infarmed.pt; quadro 19-1; página 199 do original e página 68 da tradução

C

- **“cold turkey”** – “ressaca” a frio (“cold turkey”); www.emcdda.europa.eu; “*Never discontinue the drug ‘cold turkey’, rather taper it off.*”; “*Nunca descontinuar o fármaco a “ressaca” a frio (“cold turkey”), deve reduzir-se aos poucos.*”; página 288 do original e página 144 da tradução
- **Caffeic acid derivates** – derivados do ácido cafeico; www.ff.up.pt; “*(...)caffeic acid derivates (echinacoside, cichoric acid, cynarin)(...)*”; “*(...)derivados do ácido cafeico (equinacósido, ácido chicórico, cinarina).*”; página 196 do original e página 65 da tradução
- **Caffeine metabolite paraxanthine** – paraxantina, um metabolito da cafeína; www.ff.up.pt; “*A recent study where levels of caffeine metabolite paraxanthine were correlated with(...)*”; “*Um estudo recente no qual se correlacionou níveis de paraxantina, um metabolito da cafeína, com(...)*”; página 166 do original e página 39 da tradução
- **Calcium bridges** – pontes de cálcio; www.fmh.utl.pt; “*(...)including abnormal calcium bridges in the epiphysial cartilages(...)*”; “*(...)nomeadamente pontes anormais de cálcio nas cartilagens de conjugação(...)*”; página 179 do original e página 51 da tradução

- **Cannabinoids** – canabinoides; www.neurociencias.pt; “*About 44% of the infants tested positive for drugs: (...) 11.4% for cannabinoids.*”; “*Cerca de 44% das crianças tiveram resultados positivos para drogas: (...) 11,4% para canabinoides.*”; página 267 do original e página 125 da tradução
- **Captopril** – captopril; www.infarmed.pt; quadro 19-1; página 199 do original e página 68 da tradução
- **Carbamazepine** – carbamazepina; www.infarmed.pt; “*Carbamazepine, the other anticonvulsant drug known to be associated with(...)*”; “*A carbamazepina, o outro fármaco anticonvulsivante conhecido por estar associado ao(...)*”; página 146 do original e página 21 da tradução
- **Cephalosporins** – cefalosporinas; www.infarmed.pt; “*Other classes of antibiotics, such as penicillins, cephalosporins (...) are relatively safe choices(...)*”; “*Outras classes de antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas (...) são escolhas relativamente seguras(...)*”; página 307 do original e página 160 da tradução
- **Certoparin** – certoparina; www.spaic.pt; “*These agents are dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Lovenox), certoparin, and(...)*”; “*Os agentes são a dalteparina (Fragmin), a enoxaparina (Lovenox), a certoparina e(...)*”; página 208 do original e página 75 da tradução
- **Chlorodiazepoxide** – clordiazepóxido; www.infarmed.pt; “*(...)48% of the studies examined use of chlorodiazepoxide or diazepam only.*”; “*(...)apesar de 48% dos estudos terem examinado a utilização de apenas clordiazepóxido ou diazepam.*”; página 185 do original e página 56 da tradução
- **Chloroquine** – cloroquina; www.infarmed.pt; “*Chloroquine and hydroxychloroquine have been shown effective for(...)*”; “*A terapêutica com cloroquina e hidroxicloroquina tem-se mostrado eficaz na(...)*”; página 168 do original e página 41 da tradução
- **Chlorpromazine** – clorpromazina; www.infarmed.pt; “*Chlorpromazine (e.g., Largactil), 25 to 50 mg(...)*”; “*Clorpromazina (e.g., Largactil), 10 a 25 mg(...)*”; página 192 do original e página 61 da tradução

- **Cholestyramine resin** – resina colestiramina; www.infarmed.pt; “*Sucralfate, cholestyramine resin, (...) can interfere with L-T4 absorption.*”; “*O sucralfato, a resina colestiramina (...) podem interferir na absorção de L-T4.*”; página 264 do original e página 122 da tradução
- **Cilazapril** – cilazapril; www.infarmed.pt; quadro 19-1; página 199 do original e página 68 da tradução
- **Cimetidine** – cimetidina; www.infarmed.pt; “*(...)no consistent animal data prove that cimetidine has antiandrogenic effects in utero.*”; “*(...)não há dados animais consistentes que provem que a cimetidina provoca efeitos antiandrogénicos no útero.*”; página 282 do original e página 139 da tradução
- **Cisplatin** – cisplatina; www.infarmed.pt; “*Two cases of cisplatin excretion into milk indicated that patients excrete this drug in varying amounts(...)*”; “*Dois casos de excreção de cisplatina no leite demonstraram que as pacientes excretam este fármaco no leite em quantidades variáveis.*”; página 6 do original e página 8 da tradução
- **Cis-retinoic acid (CRA)** – ácido cis-retinóico; www.ff.up.pt; “*The first-generation retinoid cis-retinoic acid (CRA, isotretinoin) is derived from(...)*”; “*O retinóide de primeira geração, o ácido cis-retinóico (ACR, isotretinoína), é derivado da(...)*”; página 245 do original e página 104 da tradução
- **Clozapine** – clozapina; www.infarmed.pt; “*With the introduction of atypical antipsychotics, such as clozapine,(...)*”; “*Com a introdução de antipsicóticos atípicos, tais como clozapina(...)*”; página 160 do original e página 33 da tradução
- **Codeine** – codeína; www.infarmed.pt; “*(...)methadone, and codeine, are excreted into milk in only minimal amounts(...)*”; “*(...)metadona e codeína, são excretadas no leite materno apenas em quantidades mínimas(...)*”; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Colchicine** – colchicina; www.infarmed.pt; “*A 27-year-old patient in our clinic with familial Mediterranean fever (FMF) has been treated with colchicine(...)*”; “*Uma paciente da nossa clínica, com 27 anos de idade, que sofre de Febre Mediterrânica Familiar (FMF) e tem recebido*

terapêutica com colchicina (...)”; página 174 do original e página 47 da tradução

- **Colchicine therapy** – terapêutica com colchicina; www.actamedicaportuguesa.com; título; página 174 do original e página 47 da tradução
- **Corticosteroid** – corticosteróide; www.infarmed.pt; título; página 154 do original e página 27 da tradução
- **Cotinine** – cotinina; www.infarmed.pt; “(...)while their concentrations of the oxidative metabolite, cotinine, were higher than expected.”; “(...)as concentrações de metabolito oxidativo e de cotinina eram mais elevados do que se esperava.”; página 172 do original e página 45 da tradução
- **Cyclooxygenase inhibitors** – inibidores de ciclooxigenase; www.infarmed.pt; “The fetal and the neonatal risks associated with using cyclooxygenase inhibitors, such as(...)”; “Os riscos fetais e neonatais associados ao uso de inibidores de ciclooxigenase, tais como(...)”; página 155 do original e página 28 da tradução
- **Cyclophosphamide** – ciclofosfamida; www.infarmed.pt; “(...)the son of a patient with acute lymphocytic leukemia who was exposed in utero to cyclophosphamide(...)”; “(...)filho de uma paciente diagnosticada com leucemia linfocítica aguda, em que o bebé foi exposto à ciclofosfamida e(...)”; página 151 do original e página 26 da tradução
- **Cyclosporine** – ciclosporina; www.infarmed.pt; “Cyclosporine has been used successfully for several lactating mothers.”; “A ciclosporina foi utilizada com sucesso em várias mães lactantes.”; página 8 do original e página 10 da tradução
- **Cytokines** – citoquinas; www.ff.ul.pt; “(...)and premature labor that could be explained by the cytokines and prostaglandins(...)”; “(...)e parto prematuro que pode ser explicada pelas citoquinas e prostaglandinas(...)”; página 305 do original e página 158 da tradução
- **Cytotoxic immunosuppressive drugs** – fármacos imunossupressores ou citotóxicos; www.infarmed.pt; “Use of cytotoxic immunosuppressive drugs for disorders other than(...)”; “O uso de fármacos

imunossupressores ou citotóxicos para outras afecções que não o cancro(...)”; página 152 do original e página 26 da tradução

D

- **Dalteparin** – dalteparina; www.infarmed.pt; “*My physician recommended I use dalteparin during this pregnancy although(...)*”; “*O meu médico prescreveu-me dalteparina nesta gravidez apesar de(...)*”; página 208 do original e página 75 da tradução
- **Delavirdine** – delavirdina; www.infarmed.pt; “*Delavirdine is teratogenic in rats, but has not been evaluated in HIV-infected pregnant women.*”; “*A delavirdina é teratogénica em ratazanas, mas não foi avaliada em grávidas infectadas com VIH.*”; página 315 do original e página 167 da tradução
- **Delta-9-tetrahydrocannabinol** – delta-9-tetrahidrocanabinol; www.ff.ul.pt; “*Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) is the principal psychoactive compound in marijuana(...)*”; “*O delta-9-tetrahidrocanabinol (THC) é o principal componente psicoactivo da marijuana.*”; página 272 do original e página 130 da tradução
- **Dexamethasone** – dexametasona; www.infarmed.pt; “*(...)he was exposed antenatally to many doses of dexamethasone.*”; “*A carta de alta hospitalar tinha indicação de que foi exposto a muitas doses de dexametasona no período pré-natal.*”; página 154 do original e página 27 da tradução
- **Diclofenac** – diclofenac; www.infarmed.pt; “*These effects have been reported for indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, and diclofenac.*”; “*Estes efeitos foram relatados na sequência da utilização de indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno e diclofenac.*”; página 243 do original e página 102 da tradução
- **Didanosine** – didanosina; www.aidsportugal.com; “*(...)the phamacokinetics of didanosine and stavudine are not affected by pregnancy.*”; “*(...)as farmacocinéticas da didanosina e da stavudina não são afectadas pela gravidez.*”; página 315 do original e página 167 da tradução

- **Digoxin** – digoxina; www.infarmed.pt; “(...)a mother who discontinued ACEI treatment at 7 weeks’ gestation and was treated with digoxin throughout the pregnancy(...)”; “(...)a mãe descontinuou a terapêutica com IECA às 7 semanas de gestação e fez terapêutica com digoxina ao longo da gravidez(...)”; página 201 do original e página 69 da tradução
- **Dimenhydrinate** – dimenidrinato; www.infarmed.pt; “Add dimenhydrinate (a.g., Gravol), 50 to 100 mg(...)”; “(...)dimenidrinato (e.g., Gravol), 50 a 100 mg(...)”; página 192 do original e página 61 da tradução
- **Dipyridamole** – dipiridamole; www.infarmed.pt; “(...)where women’s warfarin therapy had been replaced with 1 g of acetylsalicylic acid and 400 mg of dipyridamole daily at the onset of pregnancy(...)”; “(...)mulheres que substituíram a terapêutica com varfarina por 1 g de ácido acetilsalicílico e 400 mg de dipiridamole por dia no início da gravidez(...)”; página 180 do original e página 52 da tradução
- **Dopamine** – dopamina; www.infarmed.pt; “The herbal extract displays the pharmacologic qualities of several antidepressants by inhibiting the synaptic reuptake of serotonin, dopamine(...)”; “O extrato herbal manifesta as qualidades farmacológicas de diversos antidepressivos através da inibição de recaptção sináptica da serotonina, dopamina(...)”; página 301 do original e página 155 da tradução
- **Doxorubicin** – doxorubicina; www.infarmed.pt; “In a single report, low levels of doxorubicin were found in breast milk although(...)”; “Apenas um caso demonstrou a presença de níveis baixos de doxorubicina no leite materno(...)”; página 6 do original e página 8 da tradução
- **Doxylamine** – doxilamina; www.infarmed.pt; “She responded only partially to doxylamine and pyridoxine(...)”; “Apenas respondeu parcialmente à terapêutica com doxilamina e piridoxina(...)”; página 190 do original e página 59 da tradução
- **Doxylamine succinate** – succinato de doxilamina; www.infarmed.pt; “The drug of choice in Canada for treating NVP is vitamin B6 and doxylamine succinate(...)”; “No Canadá, o fármaco de eleição para

terapêutica de NVG é a vitamina B6 e succinato de doxilamina.”; página 229 do original e página 91 da tradução

- **Drugs of abuse** – drogas de abuso; www.neurociencias.pt; título; página 6 do original e página 8 da tradução

E

- **Efavirenz** – efavirenz; www.infarmed.pt; “*Efavirenz exhibits teratogenic effects in primates and should be avoided(...)*”; “*O efavirenz apresenta efeitos teratogénicos em primatas e deve ser evitado em(...)*”; página 315 do original e página 167 da tradução
- **Enalapril** – enalapril; www.infarmed.pt; “*A pregnant patient is taking enalapril for primary hypertension.*”; “*Uma paciente grávida está a tomar enalapril para a terapêutica de hipertensão primária.*”; página 198 do original e página 67 da tradução
- **Enalaprilat** – enalaprilato; www.infarmed.pt; quadro 19-1; página 199 do original e página 68 da tradução
- **Enoxaparin** – enoxaparina; www.infarmed.pt; “*These agents are dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Lovenox)(...)*”; “*Os agentes são a dalteparina (Fragmin), a enoxaparina (Lovenox)(...)*”; página 208 do original e página 75 da tradução
- **Ergonovine** – ergonovina; www.infarmed.pt; “*Ergonovine is known to reduce serum prolactin levels and(...)*”; “*A ergonovina é conhecida por reduzir os níveis de prolactina sérica e(...)*”; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Ergot alkaloids** – alcalóides ergotamínicos; www.infarmed.pt; título; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Ergotamine** – ergotamina; www.infarmed.pt; “*Ergotamine therapy during lactation was associated with ergotism(...)*”; “*A terapêutica com ergotaminas durante a lactação foi associada ao ergotismo(...)*”; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Ethanol** – etanol; www.ff.up.pt; “*Ethanol was also associated with decreased milk intake by infants(...)*”; “*Associou-se o etanol ao baixo*

aporte de leite pelas crianças(...)”; página 6 do original e página 8 da tradução

- **Ethosuximide** – etossuximida; www.infarmed.pt; “*Phenobarbital, ethosuximide, and primidone might result in substantial infant exposure.*”; “*Fármacos como fenobarbital, etossuximida e primidona podem resultar numa exposição substancial da criança.*”; página 6 do original e página 8 da tradução
- **Etretinate** – etretinato; www.infarmed.pt; “*Isotretinoin and etretinate were introduced to the market with full knowledge(...)*”; “*A isotretinoína e o etretinato foram introduzidos no mercado com total conhecimento da(...)*”; página 251 do original e página 109 da tradução

F

- **Famotidine** – famotidina; www.infarmed.pt; “*(...)examining cimetidine in 480 patients, ranitidine in 516 patients, and famotidine in 33 patients(...)*”; “*(...)analisando o efeito da cimetidina em 480 pacientes, da ranitidina em 516 pacientes e da famotidina em 33 pacientes(...)*”; página 282 do original e página 139 da tradução
- **First-line drug** – fármacos de primeira linha; www.infarmed.pt; “*In addition to being a first-line drug for epilepsy, valproic acid(...)*”; “*Além de ser um fármaco de primeira linha para a terapêutica da epilepsia, o ácido valpróico(...)*”; página 145 do original e página 20 da tradução
- **Flunisolide** – flunisolida; www.infarmed.pt; “*Inhaled corticosteroids used to treat asthma or other respiratory symptoms include beclomethasone, budesonide, flunisolide(...)*”; “*Os corticosteróides inalados utilizados para a terapêutica de asma ou outros sintomas respiratórios contêm beclometasona, budesonida, flunisolida(...)*”; página 238 do original e página 99 da tradução
- **Fluorinated corticosteroids** – corticóides fluorinados; www.spreumatologia.pt; “*(...)fluorinated corticosteroids penetrate the placenta more rapidly.*”; “*(...)os corticosteróides fluorinados atravessam a placenta de forma mais rápida.*”; página 237 do original e página 98 da tradução

- **Fluticasone** – fluticasona; www.infarmed.pt; “*Inhaled corticosteroids used to treat asthma or other respiratory symptoms include beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone(...)*”; “*Os corticosteróides inalados utilizados para a terapêutica de asma ou outros sintomas respiratórios contêm beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona(...)*”; página 238 do original e página 99 da tradução
- **Folic acid** – ácido fólico; www.infarmed.pt; “*Periconceptual prophylaxis with high-dose folic acid has also been recommended(...)*”; “*Também se recomendou a terapêutica periconcepcional com dose elevada de ácido fólico para profilaxia(...)*”; página 145 do original e página 20 da tradução
- **Fosinopril** – fosinopril; www.infarmed.pt; quadro 19-1; página 199 do original e página 68 da tradução
- **Free thyroxine (fT4)** – tiroxina livre (T4 livre); www.labdigital.pt; “*A prospective cohort study has shown that low levels of free thyroxine (fT4) at(...)*”; “*Um estudo coórtico prospectivo demonstrou que níveis baixos de tiroxina livre (T4 livre) às(...)*”; página 263 do original e página 121 da tradução

G

- **Gadodiamide** – gadodiamida; www.infarmed.pt; “*(...)most radiology service providers consider gadolinium-based contrast agents for MRI (e.g., gadopentetate, gadodiamide(...)) to be(...)*”; “*(...)a maioria dos técnicos de radiologia considera que os agentes de contraste com base em gadolínio para a RM (exemplo: gadopentetato, gadodiamida(...)) são(...)*”; página 224 do original e página 87 da tradução
- **Gadolinium** – gadolínio; www.infarmed.pt; título; página 224 do original e página 87 da tradução
- **Gadolinium DPTA** – gadolínio DTPA; “*(...)most radiology service providers consider gadolinium-based contrast agents for MRI (e.g., gadopentetate, gadodiamide, gadolinium DPTA(...)) to be(...)*”; “*(...)a maioria dos técnicos de radiologia considera que os agentes de contraste com base em gadolínio para a RM (exemplo: gadopentetato,*

gadodiamida, gadolínio DTPA(...)) são(...)”; página 224 do original e página 87 da tradução

- **Gadopentetate** – gadopentetato; www.huc.min-saude.pt; “(...)most radiology service providers consider gadolinium-based contrast agents for MRI (e.g., gadopentetate(...)) to be(...)”;
- “(...)a maioria dos técnicos de radiologia considera que os agentes de contraste com base em gadolínio para a RM (exemplo: gadopentetato(...)) são(...)”;
- página 224 do original e página 87 da tradução
- **Gadoterate meglumine** – gadoterato de meglumina; www.infarmed.pt; “(...)most radiology service providers consider gadolinium-based contrast agents for MRI (e.g., gadopentetate, gadodiamide, gadolinium DPTA, gadoterate meglumine) to be(...)”;
- “(...)a maioria dos técnicos de radiologia considera que os agentes de contraste com base em gadolínio para a RM (exemplo: gadopentetato, gadodiamida, gadolínio DTPA e gadoterato de meglumina) são(...)”;
- página 224 do original e página 87 da tradução
- **Glyburide** – gliburida; www.infarmed.pt; “(...)although glyburide has been shown not to cross the human placenta.”;
- “(...)apesar de se ter demonstrado que a gliburida não atravessa a placenta humana.”;
- página 276 do original e página 134 da tradução
- **Gold therapy** – terapia com ouro; www.ff.up.pt; “(...)they compare favorably with gold therapy early in the disease.”;
- “(...)tem um resultado favorável quando comparada com a terapêutica com ouro no início da patologia.”;
- página 168 do original e página 41 da tradução

H

- **H1 blockers** – bloqueadores H1; www.infarmed.pt; “Evidence on the safety of other H1 blockers is as strong(...)”;
- “As evidências acerca da segurança de outros bloqueadores H1 são igualmente fortes(...)”;
- página 192 do original e página 60 da tradução
- **H2-antagonists** – antagonistas dos receptores H2; www.infarmed.pt; “(...)we searched MEDLINE and EMBASE for literature published up to 1997 with omeprazole and H2-antagonists as key words(...)”;

“(...)procurámos literatura publicada pela MEDLINE e pela EMBASE até 1997 com palavras-chaves como omeprazol e antagonistas dos receptores H2(...)”; página 282 do original e página 139 da tradução

- **Hepatic cytochrome P450 (CYP) enzymes** – enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP); www.bayer.pt; “Concomitant administration of drugs that induce hepatic cytochrome P450 (CYP) enzymes, mainly(...)”; “A administração concomitante de fármacos que induzem enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP), principalmente(...)”; página 264 do original e página 122 da tradução
- **HIV-1 Ribonucleic acid** – ácido ribonucleico VIH-1; www.aidsportugal.com; “(...)an additional ARV drug is recommended for infected women whose HIV-1 Ribonucleic acid is more than(...)”; “(...)um fármaco ARV adicional para mulheres infectadas que tenham ácido ribonucleico VIH-1 superior a(...)”; página 313 do original e página 165 da tradução
- **Homocysteine concentrations** – concentração de homocisteína; www.ff.uc.pt; legenda da imagem 24-1; página 222 do original e página 86 da tradução
- **Human teratogen** – teratogéneo humano; www.infarmed.pt; “(...)the serious consequences of wrongly perceiving a drug as a human teratogen when it is needed by(...)”; “(...)as consequências graves de classificar de forma errada um fármaco como teratogéneo humano quando tantas(...)”; página 161 do original e página 34 da tradução
- **Hydrocortisone** – hidrocortisona; www.infarmed.pt; “Commonly used topical corticosteroids include hydrocortisone and betamethasone.”; “Os corticosteróides tópicos mais utilizados contêm hidrocortisona e betametasona.”; página 238 do original e página 100 da tradução
- **Hydroxychloroquine** – hidroxicloroquina; www.infarmed.pt; “She is being treated with hydroxychloroquine.”; “Ela está a fazer terapêutica com hidroxicloroquina.”; página 168 do original e página 41 da tradução
- **Hydroxyurea** – hidroxiurea; www.spnefro.pt; “Hydroxyurea used for myeloproliferative disorders and sickle cell anemia has potent teratogenic effects in animals.”; “A hidroxiurea utilizada para doenças

mieloproliferativas e anemia de células falciformes tem efeitos teratogénicos potentes em animais.”; página 316 do original e página 168 da tradução

- **Hypericin** – hipericina; www.forumenfermagem.org; “(...)hypericin is considered the most active ingredient.”; “(...)a hipericina é considerada o ingrediente mais activo.”; página 301 do original e página 155 da tradução
- **Hypoglycemic agents** – agentes hipoglicémicos; www.infarmed.pt; “Despite the traditional response that all oral hypoglycemic agents are absolutely contraindicated(…)”; “Apesar da resposta tradicional de que os agentes hipoglicémicos orais são absolutamente contra-indicados(…)”; página 274 do original e página 132 da tradução

I

- **Ibuprofen** – ibuprofeno; www.infarmed.pt; “These effects have been reported for indomethacin, ibuprofen(…)”; “Estes efeitos foram relatados na sequência da utilização de indometacina, ibuprofeno(…)”; página 243 do original e página 102 da tradução
- **Imipramine** – imipramina; www.infarmed.pt; “(...)it seemed comparable to maprotiline, imipramine(…)”; “(...)parecia comparável à maprotilina, imipramina e(…)”; página 302 do original e página 155 da tradução
- **Indinavir** – indinavir; www.infarmed.pt; “Clinical trials on indinavir, ritonavir, nelfiavir, and saquinavir are ongoing.”; “Estão a ser realizados ensaios clínicos com indinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir.”; página 316 do original e página 168 da tradução
- **Indomethacin** – indometacina; www.infarmed.pt; “Fetal exposure to indomethacin during late pregnancy(…)”; “A exposição do feto à indometacina no período final da gravidez(…)”; página 157 do original e página 30 da tradução
- **Intramuscular injection (im)** – injeção intramuscular (i.m.); www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “Chlorpromazine (e.g., Largactil), 10 to 25 mg q4-6 hours po or intramuscular injection (im)(…)”; “Clorpromazina (e.g., Largactil), 10 a 25 mg q4-6 horas po

ou por injeção intramuscular (im)(...)”; página 192 do original e página 61 da tradução

- **Intravenous fluid replacement** – substituição do fluido intravenoso; www.ff.up.pt; “*Intravenous (IV) fluid replacement (per local protocol)*”; “*Substituição do fluido intravenoso§ (IV) (protocolo per local)*”; página 192 do original e página 61 da tradução
- **Iodine** – iodo; “*(...)large amounts of iodine that could affect infants’ thyroid gland.*”; “*(...)o efeito da amiodarona na glândula tiroideia das crianças contém grandes quantidades de iodo que podem afectar o funcionamento da mesma.*”; página 7 do original e página 10 da tradução
- **Isotretinoin** – isotretinoína; www.infarmed.pt; “*The first-generation retinoid cis-retinoic acid (CRA, isotretinoin) is derived from(...)*”; “*O retinóide de primeira geração, o ácido cis-retinóico (ACR, isotretinoína), é derivado da(...)*”; página 245 do original e página 104 da tradução

K

- **Ketoprofen** – cetoprofeno; www.infarmed.pt; “*These effects have been reported for indomethacin, ibuprofen, ketoprofen(...)*”; “*Estes efeitos foram relatados na sequência da utilização de indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno(...)*”; página 243 do original e página 102 da tradução

L

- **Lamivudine (3TC)** – lamivudina (3TC); www.aidsportugal.com; “*(...)oral AZT and lamivudine (3TC) during labor (...) have been recommended.*”; “*Recomendou-se (...) administração de AZT via oral e lamivudina (3TC) durante o trabalho de parto(...)*”; página 314 do original e página 166 da tradução
- **Levothyroxine** – levotiroxina; www.infarmed.pt; “*Prenatal vitamins contain iron and calcium, both of which are potent inhibitors of absorption of levothyroxine.*”; “*As multivitaminas pré-natais contém ferro e cálcio, ambos potentes inibidores da absorção de levotiroxina.*”; página 219 do original e página 83 da tradução

- ✓ **Levothyroxine therapy** – terapêutica com levotiroxina; www.infarmed.pt; “*Another study has shown that even if levothyroxine therapy is started after(...)*”; “*Outro estudo demonstrou que mesmo que se inicie a terapêutica com levotiroxina após(...)*”; página 262 do original e página 120 da tradução
- **Liothyronine (L-T3)** – liotironina (L-T3); www.infarmed.pt; “*Two thyroid hormones, levothyroxine (L-T4) and liothyronine (L-T3), are available in...*”; “*Duas hormonas tiroideias, a levotiroxina (L-T4) e a liotironina (L-T3), estão disponíveis no(...)*”; página 263 do original e página 121 da tradução
- **Lipophilic** – lipofílico; www.infarmed.pt; “*The THC is absorbed from the gastrointestinal tract and lungs and, being rapidly lipophilic(...)*”; “*O THC é absorvido pelo tracto gastrointestinal e pelos pulmões e, por ser altamente lipofílico(...)*”; página 272 do original e página 130 da tradução
- **Lisinopril** – lisinopril; www.infarmed.pt; quadro 19-1; página 199 do original e página 68 da tradução
- **Lopinavir** – lopinavir; www.infarmed.pt; “*Amprenavir and lopinavir have not yet been studied in pregnant women(...)*”; “*O amprenavir e o lopinavir ainda não foram estudados em grávidas(...)*”; página 316 do original e página 168 da tradução
- **Lorazepam** – lorazepam; www.infarmed.pt; “*One of my patients suffers from anxiety and was using lorazepam to treat it.*”; “*Uma das minhas pacientes sofre de ansiedade e estava a fazer terapêutica com lorazepam.*”; página 184 do original e página 55 da tradução
- **Low molecular weight heparin (LMWH)** – heparina de baixo peso molecular (HBPM); www.infarmed.pt; “*Unfractionated heparin or low molecular weight heparin could be substituted when(...)*”; “*A heparina não fraccionada ou heparina de baixo peso molecular poderá ser substituída quando(...)*”; página 179 do original e página 51 da tradução
- **Low platelet count (HELLP syndrome)** – baixa contagem de plaquetas (síndrome HELLP); foruns.pinkblue.com; “*These drugs occasionally produce (...) low platelet count (the HELLP syndrome) during the third*

trimester of pregnancy.”; “*Ocasionalmente, estes fármacos produzem (...) baixa contagem de plaquetas (síndrome HELLP) durante o terceiro trimestre de gravidez.*”; página 315 do original e página 167 da tradução

M

- **6-mercaptopurine** – 6-mercaptopurina; www.infarmed.pt; “*Alkylating agents (mainly cyclophosphamide) and antimetabolites (6-mercaptopurine)(...)*”; “*Utiliza-se frequentemente agentes alquilantes (principalmente a ciclofosfamida) e antimetabolitos (6-mercaptopurina(...))*”; página 152 do original e página 26 da tradução
- **Macrolides** – macrólidos; www.infarmed.pt; “*Other classes of antibiotics, such as penicillins, cephalosporins, nitrofurantoin, and macrolides, are relatively safe choices(...)*”; “*Outras classes de antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas, nitrofurantoína e macrólidos, são escolhas relativamente seguras para(...)*”; página 307 do original e página 160 da tradução
- **Maprotiline** – maprotilina; www.infarmed.pt; “*(...)it seemed comparable to maprotiline(...)*”; “*(...)parecia comparável à maprotilina(...)*”; página 302 do original e página 155 da tradução
- **Meperidine** – meperidina; www.infarmed.pt; “*(...)meperidine, methadone, and codeine, are excreted into milk in only minimal amounts(...)*”; “*(...)meperidina, metadona e codeína, são excretadas no leite materno apenas em quantidades mínimas(...)*”; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Metformin** – metformina; www.infarmed.pt; título; página 274 do original e página 132 da tradução
- **Methadone** – metadona; www.fcsh.unl.pt; “*(...)methadone, and codeine, are excreted into milk in only minimal amounts(...)*”; “*(...)metadona e codeína, são excretadas no leite materno apenas em quantidades mínimas(...)*”; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Methotrexate** – metotrexato; www.infarmed.pt; “*Methotrexate is excreted into milk in minimal amounts, and single weekly doses(...).*”; “*O*

metotrexato é excretado no leite em pequenas quantidades, e doses únicas semanais(...)”; página 6 do original e página 8 da tradução

- **Methylergonovine** – metilergonovina; www.infarmed.pt; *“Methylergonovine, used for uterine involution(...)*”; *“A metilergonovina, utilizada na terapêutica de involução uterina(...)*”; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Methylprednisolone** – metilprednisolona; www.infarmed.pt; *“Add methylprednisolone (Solu-Medrol), 15 to 20 mg(...)*”; *“Adicionar metilprednisolona (Solu-Medrol), 15 a 20 mg(...)*”; página 192 do original e página 61 da tradução
- **Metoclopramide** – metoclopramida; www.infarmed.pt; *“Metoclopramide (e.g., Reglan), 5 to 10 mg(...)*”; *“Metoclopramida (e.g., Reglan), 5 a 10 mg(...)*”; página 192 do original e página 61 da tradução
- **Misoprostol** – misoprostol; www.ff.up.pt; *“I prescribed misoprostol to one of my patients with a peptic ulcer.”*; *“Prescrevi misoprostol a uma das minhas pacientes para o tratamento de uma úlcera péptica.”*; página 3 do original e página 5 da tradução
- **Mometasone** – mometasona; www.infarmed.pt; *“Inhaled corticosteroids used to treat asthma or other respiratory symptoms include beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, mometasone(...)*”; *“Os corticosteróides inalados utilizados para a terapêutica de asma ou outros sintomas respiratórios contêm beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona, mometasona(...)*”; página 238 do original e página 99 da tradução

N

- **Nelfinavir** – nelfinavir; www.infarmed.pt; *“Clinical trials on indinavir, ritonavir, nelfinavir, and saquinavir are ongoing.”*; *“Estão a ser realizados ensaios clínicos com indinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir.”*; página 316 do original e página 168 da tradução
- **Nevirapine** – nevirapina; www.infarmed.pt; *“A single dose of nevirapine at onset of labor followed by a single dose of(...)*”; *“(...)a administração de apenas uma dose de nevirapina no início do trabalho de parto seguido*

de administração de apenas uma dose de(...)”; página 314 do original e página 166 da tradução

- **Nifedipine** – nifedipina; www.infarmed.pt; “*She was taking 60 mg of nifedipine(...)*”; “*A paciente estava a tomar, diariamente, 60 mg de nifedipina(...)*”; página 205 do original e página 73 da tradução
- **Nitrofurantoin** – nitrofurantoína; www.infarmed.pt; “*Other classes of antibiotics, such as penicillins, cephalosporins, nitrofurantoin (...) are relatively safe choices(...)*”; “*Outras classes de antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas, nitrofurantoína (...) são escolhas relativamente seguras para(...)*”; página 307 do original e página 160 da tradução
- **Nizatidine** – nizatidina; www.infarmed.pt; “*Most patients ingested ranitidine (...) others took cimetidine (...) and nizatidine(...)*”; “*A maioria das pacientes ingeriu ranitidina (...); outras tomaram cimetidina (...) e nizatidina(...)*”; página 282 do original e página 139 da tradução
- **Nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors** – inibidores da transcriptase reversa análogo não-nucleósido; www.aidscongress.net; título; página 315 do original e página 167 da tradução
- **Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)** – Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleósidos (ITRNN); www.aidsportugal.com; “*(...)or a combination of two NARTIs and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI).*”; “*(...)ou a combinação de dois ITRN e um inibidor da transcriptase reversa não nucleósido (ITRNN).*”; página 312 do original e página 164 da tradução
- **Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)** – anti-inflamatórios não-esteróides (AINE); www.infarmed.pt; título; página 154 do original e página 27 da tradução
- **Noradrenaline** – noradrenalina; www.infarmed.pt; “*The herbal extract displays the pharmacologic qualities of several antidepressants by inhibiting the synaptic reuptake of serotonin, dopamine, and noradrenaline.*”; “*O extrato herbal manifesta as qualidades farmacológicas de diversos antidepressivos através da inibição de*

recaptação sináptica da serotonina, dopamina e noradrenalina.”; página 301 do original e página 155 da tradução

- **n-propanalamine** – n-propanolamina; www.moo.pt/diario_da_republica; “(...)gastroschisis has been associated also with a different drug used for upper respiratory tract infections, n-propanalamine.”; “(...)a gastroschisis também foi associada a um fármaco diferente utilizado para a terapêutica de infeções do tracto respiratório superior, a n-propanolamina.”; página 243 do original e página 102 da tradução
- **Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NARTI)** – inibidores da transcriptase reversa análogo nucleósido (ITRN); www.aidscongress.net; “(...)therapy should be initiated with three drugs, either a combination of two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NARTI) and(...)”; “(...)a terapêutica deve iniciar-se com três fármacos: uma combinação de dois inibidores da transcriptase reversa análogo nucleósido (ITRN) e(...)”; página 312 do original e página 164 da tradução

O

- **Olanzapine** – olanzepina; www.infarmed.pt; “One of my patients is taking olanzepine for schizophrenia.”; “Uma das minhas pacientes toma olanzepina para a terapêutica de esquizofrenia.”; página 159 do original e página 32 da tradução
- **Omeprazole** – omeprazol; www.infarmed.pt; “Acid-suppressing drugs, mainly H2-blockers and omeprazole, do not appear to cause(...)”; “Os fármacos de supressão de ácido gástrico, nomeadamente os bloqueadores de H2 e omeprazol, não aparentam provocar(...)”; página 281 do original e página 138 da tradução
- **Ondansetron** – ondansetrom; www.infarmed.pt; “Ondansetron (Zofran), 8 mg(...)”; “Ondansetrom (Zofran), 8 mg(...)”; página 192 do original e página 61 da tradução
- **Oral isotretinoin** – isotretinoína oral; www.ff.up.pt; “Cis-retinoic acid is marketed as the oral isotretinoin preparation(...)”; “O ácido cis-retinóico

é comercializado como a preparação de isotretinoína oral(...)”; página 245 do original e página 104 da tradução

- **Oral theophylline** – teofilina oral; www.infarmed.pt; “*A retrospective study of women treated with (...) oral theophylline for asthma during pregnancy(...)*”; “*Um estudo retrospectivo realizado em mulheres a receberem (...) teofilina oral para terapêutica da asma durante a gravidez(...)*”; página 238 do original e página 99 da tradução
- **Oxidative metabolite** – metabolito oxidativo; www.infarmed.pt; “*(...)while their concentrations of the oxidative metabolite, cotinine, were higher than expected.*”; “*(...)as concentrações de metabolito oxidativo e de cotinina eram mais elevados do que se esperava.*”; página 172 do original e página 45 da tradução

P

- **Paroxetine** – paroxetina; www.infarmed.pt; título; página 286 do original e página 142 da tradução
- **Pharmacokinetic** – farmacocinético; www.actamedicaportuguesa.com; “*This approach, however, was too simplistic from a pharmacokinetic viewpoint, because(...)*”; “*Contudo, esta abordagem era muito simplista de um ponto de vista farmacocinético uma vez que(...)*”; página 17 do original e página 17 da tradução
- **Phencyclidine** – fenciclidina; www.ff.ul.pt; “*Phencyclidine, a potent hallucinogen, has been found in breast milk several weeks after(...)*”; “*Encontrou-se fenciclidina, um potente alucinogénico, no leite materno várias semanas após(...)*”; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Phenformin** – fenformina; www.infarmed.pt; “*Another study showed that, although exposure to both biguanides, phenformin and metformin(...)*”; “*Outro estudo demonstrou que, apesar da exposição a biguanidos, fenformina e metformina estar associada a(...)*”; página 275 do original e página 133 da tradução
- **Phenytoin** – fenitoína; www.infarmed.pt; “*Concomitant administration of drugs (...), such as phenytoin(...)*”; “*A administração concomitante de*

fármacos (...) tais como fenitoína(...)”; página 264 do original e página 122 da tradução

- **Phenobarbital** – fenobarbital; www.infarmed.pt; “*Phenobarbital, ethosuximide, and primidone might result in substantial infant exposure.*”; “*Fármacos como fenobarbital, etossuximida e primidona podem resultar numa exposição substancial da criança.*”; página 6 do original e página 8 da tradução
- **Phenothiazines** – fenotiazinas; www.infarmed.pt; “*Many studies on the efficacy of phenothiazines offer convincing evidence(...)*”; “*Muitos estudos acerca da eficácia das fenotiazinas oferecem evidências convincentes(...)*”; página 192 do original e página 61 da tradução
- **Primidone** – primidona; www.infarmed.pt; “*Phenobarbital, ethosuximide, and primidone might result in substantial infant exposure.*”; “*Fármacos como fenobarbital, etossuximida e primidona podem resultar numa exposição substancial da criança.*”; página 6 do original e página 8 da tradução
- **Prochlorperazine** – proclorperazina; www.infarmed.pt; “*Prochlorperazine (e.g., Stemetil), 5 to 10 mg(...)*”; “*Proclorperazina (e.g., Stemetil), 5 a 10 mg(...)*”; página 192 do original e página 61 da tradução
- **Progestin** – progestina; www.infarmed.pt; “*On the other hand, progestin-only contraceptives are unlikely to affect(...)*”; “*Por outro lado, os contraceptivos só de progestina não têm probabilidades de afectar(...)*”; página 8 do original e página 10 da tradução
- **Promethazine** – prometazina; www.infarmed.pt; “*Promethazine (Phenergan), 12.5 to 25 mg(...)*”; “*Prometazina (Phenergan), 12,5 a 25 mg(...)*”; página 192 do original e página 61 da tradução
- **Propylthiouracil** – propiltiouracilo; www.infarmed.pt; “*We have shown similar trends in women treated for hyperparathyroidism with propylthiouracil(...)*”; “*Mostrámos padrões semelhantes em mulheres a receberem propiltiouracilo para a terapêutica do hiperparatiroidismo(...)*”; página 12 do original e página 13 da tradução

- **Prostaglandin E2 and I2** – prostaglandina E2 e I2; www.spmi.pt; “*In fetuses and neonates, the cyclooxygenase products prostaglandin E2 and I2(...)*”; “*Nos fetos e recém-nascidos, os produtos de ciclooxygenase prostaglandina E2 e I2(...)*”; página 155 do original e página 28 da tradução
- **Protease inhibitor (PI)** – inibidor da protease (IP); www.aidsportugal.com; “*(...)either a combination of two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NARTI) and a protease inhibitor (PI)(...)*”; “*(...)uma combinação de dois inibidores da transcriptase reversa análogo nucleósido (ITRN) e um inibidor da protease (IP)(...)*”; página 312 do original e página 164 da tradução
- **Proton pump inhibitor** – inibidor da bomba de protões; www.infarmed.pt; “*Omeprazole, a proton pump inhibitor, has been shown to be(...)*”; “*Demonstrou-se que o omeprazol, um inibidor da bomba de protões, é(...)*”; página 283 do original e página 141 da tradução
- **Proven therapy** – terapêutica comprovada; www.infarmed.pt; “*Antenatal steroids are proven therapy for preventing(...)*”; “*Os esteróides pré-natais são terapêuticas comprovadas para a prevenção(...)*”; página 154 do original e página 27 da tradução
- **Psychoactive component** – componente psicoactivo; www.mni.pt; “*(...)contains more than 400 chemicals including tetrahydricannabinol (THC), its psychoactive component(...)*”; “*Contém mais de 400 químicos, nomeadamente tetrahidrocanabinol (THC), o seu componente psicoactivo(...)*”; página 266 do original e página 124 da tradução
- **Psychotropic agent** – agentes psicotrópicos; www.infarmed.pt; “*(...)BZDs account for the greatest number (85%) of psychotropic agents used during pregnancy.*”; “*(...)as BZD registam o maior número (85%) de agentes psicotrópicos utilizados durante a gravidez.*”; página 184 do original e página 55 da tradução
- **Pyridoxine** – piridoxina; www.infarmed.pt; “*She responded only partially to doxylamine and pyridoxine(...)*”; “*Apenas respondeu parcialmente à terapêutica com doxilamina e piridoxina(...)*”; página 190 do original e página 59 da tradução

- **Perindopril** – perindopril; www.infarmed.pt; quadro 19-1; página 199 do original e página 68 da tradução
- Plasma folate – folato plasmático; www.spnefro.pt; legenda da imagem 24-1; página 222 do original e página 87 da tradução

Q

- **Quinapril** – quinapril; www.infarmed.pt; quadro 19-1; página 199 do original e página 68 da tradução

R

- **Radiopharmaceuticals** – radiofármacos; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)and radiopharmaceuticals should not be taken, and levels of(...)”; “*Em geral, não se deve tomar (...) radiofármacos, e os níveis de(...)*”; página 5 do original e página 7 da tradução
- **Ranitidine** – ranitidina; www.infarmed.pt; “Given the much wider experience with ranitidine then with(...)”; “*Apesar da maior e vasta experiência com ranitidina do que com(...)*”; página 281 do original e página 138 da tradução
- **Reproductive toxicology** – toxicologia reprodutiva; www.infarmed.pt; “The various fetal risks associated with (...) illustrate well the complexity of issues in reproductive toxicology.”; “*Os diferentes riscos fetais associados à (...) ilustram bem a complexidade de problemas na toxicologia reprodutiva.*”; página 157 do original e página 31 da tradução
- **Rifampin** – rifampina; www.infarmed.pt; “Concomitant administration of drugs (...), such as phenytoin, carbamazepine, and rifampin(...)”; “*A administração concomitante de fármacos (...) tais como fenitoína, carbamazepina e rifampina(...)*”; página 264 do original e página 122 da tradução
- **Ritonavir** – ritonavir; www.infarmed.pt; “Clinical trials on indinavir, ritonavir, nelfiavir, and saquinavir are ongoing.”; “*Estão a ser realizados ensaios clínicos com indinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir.*”; página 316 do original e página 168 da tradução

- **Ramipril** – ramipril; www.infarmed.pt; quadro 19-1; página 199 do original e página 68 da tradução

S

- **Saline** – solução salina; www.babylon.com; “(...)in 50 mL of saline, over 20 min(...)”; “(...)em 50 ml de solução salina por mais de 20 min(...)”; página 192 do original e página 61 da tradução
- **Saquinavir** – saquinavir; www.infarmed.pt; “Clinical trials on indinavir, ritonavir, nelfiavir, and saquinavir are ongoing.”; “Estão a ser realizados ensaios clínicos com indinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir.”; página 316 do original e página 168 da tradução
- **Selective norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)** – inibidores selectivos da recaptção de norepinefrina (IRSN); www.infarmed.pt; “Various prospective controlled studies have examined the physical and neurodevelopmental safety of (...)Selective norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) medications(...)”; “Diversos estudos controlados e prospectivos examinaram a segurança física e de neurodesenvolvimento dos (...) inibidores selectivos da recaptção de norepinefrina (IRSN)(...)”; página 298 do original e página 153 da tradução
- **Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)** – inibidores selectivos de recaptção da serotonina (ISRS); www.infarmed.pt; “I have always reassured my patients that taking a Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in pregnancy would not(...)”; “Sempre assegurei às minhas pacientes que tomar inibidores selectivos de recaptção da serotonina (ISRS) durante a gravidez não(...)”; página 286 do original e página 142 da tradução
- **Sertraline** – sertralina; www.infarmed.pt; “(...)Hypericum perforatum preparation was compared with placebo or sertraline for 8 weeks.”; “(...)uma preparação bem caracterizada de Hypericum perforatum com placebo ou sertralina durante 8 semanas.”; página 302 do original e página 156 da tradução
- **Serum prolactin** – prolactina sérica; www.infarmed.pt; “Ergonovine is known to reduce serum prolactin levels and(...)”; “A ergonovina é

conhecida por reduzir os níveis de prolactina sérica e(...)”; página 7 do original e página 9 da tradução

- **Stavudine** – stavudina; www.aidsportugal.com; “(...)the pharmacokinetics of didanosine and stavudine are not affected by pregnancy.”; “(...)as farmacocinéticas da didanosina e da stavudina não são afectadas pela gravidez.”; página 315 do original e página 167 da tradução
- **Subcutaneous heparin** – (administração de) heparina subcutânea, www.estudmed.com.sapo.pt; “(...)64 women received subcutaneous heparin during the first trimester(...)”;
- **Subcutaneous heparin** – (administração de) heparina subcutânea, www.estudmed.com.sapo.pt; “(...)64 foram administradas com heparina subcutânea durante o primeiro trimestre(...)”;
- **Sucralfate** – sucralfato; www.infarmed.pt; “Sucralfate (...) can interfere with L-T4 absorption.”; “O sucralfato, a resina colestiramina e o hidróxido de alumínio podem interferir na absorção de L-T4.”; página 264 do original e página 122 da tradução
- **Sulfonamides** – sulfonamidas; www.infarmed.pt; “If they (...) are currently taking valproic acid, carbamazepine, or antifolates (e.g., sulfonamides)(...)”;
- **Sulfonamides** – sulfonamidas; www.infarmed.pt; “Se (...) estiverem a tomar ácido valpróico, carbamazepina ou antifolatos (como por exemplo, sulfonamidas)(...)”;
- **Surfactants** – tensoactivos (surfactantes); www.infarmed.pt; “(...)she was intubated at 90 minutes of age and received two doses of surfactant.”; “(...)a criança foi intubada aos 90 minutos de idade e recebeu duas doses de tensoactivos (surfactantes).”;
- **Synaptic reuptake of serotonin** – recaptação sináptica da serotonina; www.infarmed.pt; “The herbal extract displays the pharmacologic qualities of several antidepressants by inhibiting the synaptic reuptake of serotonin(...)”;
- **Synaptic reuptake of serotonin** – recaptação sináptica da serotonina; www.infarmed.pt; “O extrato herbal manifesta as qualidades farmacológicas de diversos antidepressivos através da inibição de recaptação sináptica da serotonina(...)”;

- **Synthetic retinoid** – retinóide sintético; www.ordemfarmaceuticos.pt; “*However, because it is a synthetic retinoid and a derivate of vitamin A(...)*”; “*No entanto, sendo um retinóide sintético e um derivado da vitamina A(...)*”; página 252 do original e página 110 da tradução
- **Systemic agents** – agentes sistémicos; www.bionascimento.com; título; página 236 do original e página 97 da tradução

T

- **Tablet** – comprimido; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*The median number of tablets taken during the entire pregnancy was low(...)*”; “*O número médio de comprimidos tomados durante toda a gravidez foi baixo(...)*”; página 156 do original e página 29 da tradução
- **Tetrahydrocannabinol (THC)** – tetrahydrocannabinol (THC); www.ff.up.pt; “*(...)contains more than 400 chemicals including tetrahydrocannabinol (THC)(...)*”; “*Contém mais de 400 químicos, nomeadamente tetrahydrocannabinol (THC)(...)*”; página 266 do original e página 124 da tradução
- **Thalidomide** – talidomida; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Ever since it was discovered in the late 1950s that thalidomide caused fetal malformations(...)*”; “*Desde que se descobriu, nos finais da década de 1950, que a talidomida causava malformações fetais(...)*”; página 3 do original e página 5 da tradução
- **Thyroxine (T4)** – tiroxina (T4), www.actamedicaportuguesa.com; “*(...)the developing brain is critically dependent on circulating levels of maternal thyroxine (T4).*”; “*(...)o cérebro em desenvolvimento depende de forma crítica dos níveis de circulação da tiroxina (T4) materna.*”; página 263 do original e página 121 da tradução
- **Topical agents** – agentes tópicos; www.spreumatologia.pt; título; página 236 do original e página 97 da tradução
- **Topical tretinoin** – tretinoína tópica; www.infarmed.pt; título; página 245 do original e página 104 da tradução
- **Trans retinoic acid (TRA)** – ácido trans-retinóico (atRA); www.ff.up.pt; “*(...)is derived from the endogenous isomerization of all-trans retinoic*

acid (TRA), which is derived from(...)”; “(...)é derivado da isomerização interna de todos os ácidos trans-retinóicos (atRA), que derivam da(...)”;

página 245 do original e página 104 da tradução

- **Treatment algorithm** – algoritmo terapêutico; www.actamedicaportuguesa.com; título; página 190 do original e página 59 da tradução
- **Triamcinolone** – triamcinolona; www.infarmed.pt; “*Inhaled corticosteroids used to treat asthma or other respiratory symptoms include beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, mometasone, and triamcinolone.*”; “*Os corticosteróides inalados utilizados para a terapêutica de asma ou outros sintomas respiratórios contêm beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona, mometasona e triamcinolona.*”; página 238 do original e página 99 da tradução
- **Tricyclic antidepressants** – antidepressivos tricíclicos; www.infarmed.pt; “*Various prospective controlled studies have examined the physical and neurodevelopmental safety of tricyclic antidepressants(...)*”; “*Diversos estudos controlados e prospectivos examinaram a segurança física e de neurodesenvolvimento dos antidepressivos tricíclicos(...)*”; página 298 do original e página 153 da tradução
- **Triiodothyronine** – triiodotironina; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)and because it produces a transient elevation in triiodothyronine concentrations.*”; “*(...)e porque produz uma elevação transitória nas concentrações de triiodotironina.*”; página 263 do original e página 121 da tradução
- **Trimethoprim-sulfamethazine** – trimetoprim/sulfametazina; www.egasmoniz.edu.pt; “*A higher rate of Trimethoprim-sulfamethazine and TMP-SMX use was reported(...)*”; “*Relatou-se uma taxa mais elevada da utilização de trimetoprim/sulfametazina e de SMX-TMP(...)*”; página 306 do original e página 159 da tradução
- **Trimethoprim-sulfamethoxazole combination** – combinação de trimetoprim/sulfametoxazol; www.infarmed.pt; “*I would like to prescribe a Trimethoprim-sulfamethoxazole combination because it worked*

well(...)”; “*Gostaria de lhe prescrever uma combinação de trimetoprim/sulfametoxazol uma vez que já deu resultado(...)*”; página 305 do original e página 158 da tradução

- **Trimethoprim-sulfonamide (TMP-SMX) combination therapy** – terapia de combinação de trimetoprim/sulfonamida (SMX-TMP); www.infarmed.pt; título; página 305 do original e página 158 da tradução
- **Triple therapy** – terapêutica tripla; www.aidsportugal.com; “*(...)triple therapy is required to reduce vertical transmission.*”; “*(...)é necessária terapêutica tripla para reduzir a transmissão vertical.*”; página 312 do original e página 164 da tradução

U

- **Unfractionated heparin** – heparina não fraccionada (NF); www.infarmed.pt; “*Unfractionated heparin or low molecularweight heparin could be substituted when(...)*”; “*A heparina não fraccionada ou heparina de baixo peso molecular poderá ser substituída quando(...)*”; página 179 do original e página 51 da tradução

V

- **Valproic acid** – ácido valpróico; www.infarmed.pt; “*It took us years to control her seizures, and valproic acid seems to be the only way(...)*”; “*Foram precisos anos para conseguirmos controlar os ataques e o ácido valpróico parece ser a única maneira(...)*”; página 145 do original e página 20 da tradução
- **Virus types A or B** – vírus influenza do tipo A e B; www.ff.up.pt; “*Influenza is an acute respiratory illness brought on by virus types A or B.*”; “*A gripe é uma doença respiratória aguda provocada pelo vírus influenza do tipo A ou B.*”; página 308 do original e página 161 da tradução

W

- **Warfarin sodium** – varfarina sódica; www.infarmed.pt; “*(...)treated with digoxin throughout the pregnancy and warfarin sodium for the first 5*

weeks(...)”; “(...)fez terapêutica com digoxina ao longo da gravidez e com varfarina sódica nas primeiras 5 semanas(...)”;

página 201 do original e página 69 da tradução

- **Warfarin therapy** – terapêutica com varfarina, www.ordemfarmaceuticos.pt; “*If possible, warfarin therapy should be avoided during pregnancy.*”; “*Se possível deverá evitar-se a terapêutica com varfarina durante a gravidez.*”; página 179 do original e página 51 da tradução
- **Weaning** – desmame; sem fonte fiável “*Sedation has been observed, and there is potential for withdrawal upon weaning.*”; “*Observaram-se os efeitos sedativos e há uma possível retirada no desmame.*”; página 6 do original e página 8 da tradução

Z

- **Zalcitabine (ddC)** – zalcitabina (ddC); www.infarmed.pt; “*Zalcitabine (ddC) appeared to be teratogenic (...) in rats.*”; “*A zalcitabina (ddC) aparentou ser teratogénica (hidrocéfalo) em ratazanas.*”; página 315 do original e página 167 da tradução

GLOSSÁRIO
DE
TERMOS
DE GRAVIDEZ
E
AMAMENTAÇÃO

A

- **Abortifacient** – substância abortiva; www.iapmei.pt; “(...) *young women use misoprostol as an abortifacient.*”; “(...) *as jovens mulheres utilizam o misoprostol como substância abortiva.*”; página 4 do original e página 6 da tradução
- **Abruptio placentae** – descolamento prematuro da placenta (*abruptio placentae*); www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...) *many reports have found an association between various thrombophilias and adverse pregnancy outcomes, such as preeclampsia, abruptio placentae(...)*”; “(...) *muitos relatórios têm observado uma associação entre várias trombofilias e resultados de gravidez adversos, tais como pré-eclampsia, descolamento prematuro da placenta (abruptio placentae)(...)*”; página 209 do original e página 76 da tradução
- **Abruption of the placenta** – ruptura da placenta; www.infarmed.pt; “(...) *common fetal complications are intrauterine growth restriction, abruption of the placenta(...)*”; “(...) *entre as complicações fetais comuns encontram-se restrição de crescimento intrauterino, ruptura da placenta(...)*”; página 198 do original e página 67 da tradução
- **Acute fatty liver of pregnancy** – fígado gordo agudo da gravidez (FGAG); www.spmi.pt; “*These drugs occasionally produce a life-threatening syndrome of acute fatty liver of pregnancy and hemolysis(...)*”; “*Ocasionalmente, estes fármacos produzem uma síndrome ameaçadora de vida de fígado gordo agudo da gravidez e hemólise(...)*”; página 315 do original e página 167 da tradução

- **Amniocentesis** – amniocentese; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; título; página 147 do original e página 22 da tradução
- **Amniotic fluid** – líquido amniótico; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “ *α -Fetoprotein can be measured in amniotic fluid(...)*”; “*A α -fetoproteína pode ser calculada no líquido amniótico(...)*”; página 146 do original e página 22 da tradução
- **Anovulation** – anovulação; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*PCOS is defined by the presence of oligo-ovulation or anovulation(...)*”; “*A SOP define-se pela presença de oligo-ovulação ou anovulação(...)*”; página 274 do original e página 132 da tradução
- **Anovulatory infertility** – infertilidade anovulatória; www.fertilityportugal.com; “*(...)making it the most common cause of anovulatory infertility.*”; “*(...)constituindo uma das causas mais comuns de infertilidade anovulatória.*”; página 274 do original e página 132 da tradução
- **Antiphospholipid syndrome (APS)** – síndrome antifosfolipídica (SAF); www.spreumatologia.pt; “*Antiphospholipid syndrome (APS) is associated with adverse pregnancy outcomes.*”; “*A síndrome antifosfolipídica (SAF) está associada a resultados de gravidez adversos.*”; página 209 do original e página 76 da tradução
- **Apgar scores** – índice de Apgar; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*An 880-g female infant was delivered, with Apgar scores of 8 and 9(...)*”; “*A paciente deu à luz uma criança do sexo feminino com 880 g, com índices de Apgar de 8 e 9(...)*”; página 205 do original e página 73 da tradução

C

- **Childbearing age** – idade fértil; www.ordemenfermeiros.pt; “*(...)a growing number of women of childbearing age are likely to be exposed to this teratogenic drug.*”; “*(...)há um número crescente de mulheres em idade fértil expostas a este fármaco teratogénico.*”; página 146 do original e página 21 da tradução

- **Cord serum** – soro do cordão umbilical; www.medicina.med.up.pt; “(...)40 maternal-fetal pairs had notable antibody titre levels in neonatal cord serum.”; “(...)40 pares mães-fetos tinham níveis notáveis de títulos de anticorpos no soro do cordão umbilical neonatal.”; página 310 do original e página 163 da tradução

D

- **Doppler scans** – Eco Doppler, Doppler; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “Results of Doppler scans of the umbilical artery(...)”; “Os resultados do Doppler realizados à artéria umbilical(...)”; página 205 do original e página 73 da tradução
- **Ductus arteriosus** – canal arterial, www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; canal de Botal, Dicionário Médico Climepsi; *ductus arteriosus*, www.manualmerck.net; “(...)fetal ultrasound and echocardiography should be used to monitor amniotic fluid and patency of the fetal ductus arteriosus.”; “(...)deverá proceder-se a uma ecografia e ecocardiografia fetal para monitorização do líquido amniótico e da patência do canal arterial do feto.”; página 155 do original e página 28 da tradução
 - ✓ **Ductus arteriosus patency** – patência do canal arterial; www.infarmed.pt; “However, the magnitude of the physiologic role of vasodilatory prostaglandins in maintaining human ductus arteriosus patency and(...)”; “Contudo, não se estabeleceu a magnitude do papel fisiológico das prostaglandinas vasodiladoras na manutenção da patência do canal arterial humano e(...)”; página 155 do original e página 28 da tradução
 - ✓ **Closure of the ductus arteriosus** – encerramento do canal arterial; www.infarmed.pt; “Although risk of ductal closure increases during late pregnancy in women exposed to NSAIDs(...)”; “Apesar do risco de encerramento do canal arterial aumentar no fim da gravidez, em mulheres expostas a AINE(...)”; página 243 do original e página 102 da tradução
 - ✓ **Constriction of the ductus arteriosus** – constrição do canal arterial; www.infarmed.pt; “Treating animal fetuses with

cyclooxygenase inhibitors leads to constriction of the ductus arteriosus and(...)”; “A terapêutica em fetos animais com inibidores de ciclooxygenase levam a uma constrição do canal arterial e(...)”;

página 155 do original e página 28 da tradução

E

- **Embryo death** – morte embrionária; forum.apfertilidade.org; “(...)although exposure to both biguanides, phenformin and metformin, were associated with embryo death(...)”; “(...)apesar da exposição a biguanidos, fenformina e metformina estar associada a morte embrionária(...)”;
 - **Embryo development** – desenvolvimento embrionário; vidasempre.home.sapo.pt; “(...)metformin at doses similar to clinical in vivo levels had no direct toxic effects on mouse embryo development.”; “(...)a metformina em doses semelhantes aos níveis clínicos in vivo não tinham efeitos tóxicos directos no desenvolvimento embrionário de ratos.”;
 - **Embryonal exposure** – exposição embrionária; www.atarp.pt; “Ericson et al. published a study which included 122 cases of embryonal exposure to paroxetine(...)”; “Ericson et al. publicaram um estudo de 122 casos de exposição embrionária à paroxetina(...)”;
 - **Embryonic tissues** – tecidos embrionários; www.ff.up.pt; “(...)and had no effect on zinc levels in the maternal liver (...), or in embryonic tissues.”; “(...)não mostrou efeitos nos níveis de zinco no fígado (...) nem nos tecidos embrionários.”;
 - **Embryopathy** – embriopatia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)show a clear association between warfarin therapy and embryopathy.”; “(...)demonstram uma clara associação entre a terapêutica com varfarina e embriopatia.”;
- página 180 do original e página 51 da tradução

- **Embryotoxicity** – embriotoxicidade; www.infarmed.pt; “(...) *folic acid protects against valproic acid induced embryotoxicity and(...)*”; “(...) *o ácido fólico proporciona protecção contra embriotoxicidade e, especialmente, DTN induzidos pelo ácido valpróico(...)*”; página 147 do original e página 23 da tradução
- **Epidural analgesia** – analgesia epidural; www.forumenfermagem.org; “(...) *report labor as more painful, which means they require more epidural analgesia.*”; “(...) *relatam o parto como mais dolorosos, o que significa que exigem mais analgesia epidural.*”; página 294 do original e página 150 da tradução

F

- **Factor V Leiden** – factor V de Leiden; www.actamedicaportuguesa.com; “(...) *for women with previous pregnancy loss and thrombophilia (namely factor V Leiden and prothrombin mutation),(...)*”; “(...) *em mulheres com histórico de perda de gravidez e trombofilia (nomeadamente de factor V de Leiden e mutação da protrombina)(...)*”; página 209 do original e página 76 da tradução
- **Fetal alcohol syndrome** – síndrome alcoólico fetal; www.utad.pt; “*Subsequent reports have implicated BZDs in other major malformations (...)* *similar to fetal alcohol syndrome.*”; “*Relatórios subsequentes implicaram as BZD em outras grandes malformações, (...) semelhante a síndrome alcoólico fetal.*”; página 185 do original e página 56 da tradução
- **Fetal anasarca** – hidrósia fetal; www.spp.pt; “*Abacavir exhibits developmental toxicity and increased incidence of fetal anasarca(...)*”; “*O abacavir apresenta uma toxicidade de desenvolvimento e incidência elevada de hidrósia fetal(...)*”; página 315 do original e página 167 da tradução
- **Fetal biometry** – biometria fetal; www.actamedicaportuguesa.com; “(...) *she had had an ultrasound scan that demonstrated fetal biometry consistent with(...)*”; “*A ecografia realizada demonstrou biometria fetal consistente com(...)*”; página 205 do original e página 73 da tradução

- **Fetal cells** – células fetais; www.actamedicaportuguesa.com; “*The rise in cAMP might interfere with fetal cell growth and development.*”; “*O aumento dos níveis de cAMP poderá interferir com o crescimento e desenvolvimento das células fetais.*”; página 165 do original e página 38 da tradução
- **Fetal distress** – sofrimento fetal; www.infarmed.pt; “*Although maternal hypertension might produce (...) fetal distress, the evolution of(...)*”; “*Apesar da hipertensão materna poder dar origem a (...) sofrimento fetal, a evolução de(...)*”; página 201 do original e página 70 da tradução
- **Fetal growth retardation** – retardamento do crescimento fetal; www.ff.up.pt; “*(...)the risks for miscarriage and fetal growth retardation increase only with daily doses of(...)*”; “*(...)os riscos de aborto e retardamento do crescimento fetal apenas aumentam com doses diárias de(...)*”; página 164 do original e página 37 da tradução
- **Fetal liver** – fígado fetal; www.labmed.pt; “*(...)a glycoprotein produced initially by the yolk sac and then by the fetal liver(...)*”; “*(...)uma glicoproteína produzida primeiramente pela bolsa amniótica e depois pelo fígado fetal(...)*”; página 146 do original e página 22 da tradução
- **Fetal resorption** – reabsorção fetal; terapeutico.indice.pt; “*Some studies have suggested a link between caffeine and teratogenesis, fetal resorption, and(...)*”; “*Alguns estudos sugeriram que há uma ligação entre cafeína e teratogénese, reabsorção fetal e(...)*”; página 165 do original e página 38 da tradução
- **Fetotoxic** – fetotóxico; www.infarmed.pt; “*(...)second- and third-trimester exposure appears to be fetotoxic(...)*”; “*(...)a exposição no segundo e terceiro trimestre revela-se fetotóxica(...)*”; página 201 do original e página 70 da tradução
- **Folate supplementation** – suplemento de folato; www.infarmed.pt; “*Only some of this risk can be reduced by folate supplementation.*”; “*Apenas alguns destes riscos podem ser reduzidos com suplementos de folato.*”; página 159 do original e página 32 da tradução
- **Formula supplementation** – suplementos (de alimentação); “*On the 69 women in group 1, 36 (52%) introduced formula supplementation before*

infants reached 6 months of age(...)”; “*Das 69 mulheres do grupo 1, 36 (52%) introduziram suplementos antes que as crianças chegassem aos 6 meses de idade(...)*”; página 12 do original e página 13 da tradução

- **Full-term baby** – bebê de termo; www.ajudadeberco.pt; “*Of the 27 pregnancies, 14 resulted in normal full-term babies(...)*”; “*Das 27 gravidezes, 14 resultaram em bebês de termo normais(...)*”; página 169 do original e página 42 da tradução

H

- **Hyperemesis gravidarum** – hiperemese gravídica; www.actamedicaportuguesa.com; “*(...)in the United States, rates of hospitalization due to hyperemesis gravidarum doubled(...)*”; “*(...)nos Estados Unidos, as taxas de hospitalização devido a hiperemese gravídica duplicaram(...)*”; página 161 do original e página 34 da tradução
- **Hypothyroxinemia** – hipotiroxinemia; www.actamedicaportuguesa.com; “*Observational studies suggest that children whose mothers had hypothyroxinemia in early pregnancy(...)*”; “*Estudos observacionais sugerem que as crianças cujas mães tiveram hipotiroxinemia no início da gravidez(...)*”; página 262 do original e página 120 da tradução

I

- **Impaired sperm penetration** – diminuição da penetração de esperma; www.ff.up.pt “*Azoospermia or impaired sperm penetration were found in 20% of men taking colchicine(...)*”; “*Detectou-se azoospermia ou diminuição da penetração de esperma em 20% dos homens a tomarem colchicina(...)*”; página 175 do original e página 48 da tradução
- **Inconsistent sperm pathologies** – patologias de inconsistência do esperma; “*(...)although the inconsistent sperm pathologies could be explained by variability in(...)*”; “*(...)apesar das patologias de inconsistência do esperma poderem ser explicadas mais pela variabilidade na(...)*”; página 175 do original e página 48 da tradução

- **Intrapartum period** – período intra-parto; www.aidsportugal.com; “(...)she should receive AZT therapy during the intrapartum period(...)”; “(...)deverá receber terapêutica com AZT durante o período intra-parto(...)”; página 313 do original e página 165 da tradução
- **Intrauterine growth restriction** – restrição de crescimento intrauterino; www.actamedicaportuguesa.com; “(...)common fetal complications are intrauterine growth restriction, abruption of the placenta(...)”; “(...)entre as complicações fetais comuns encontram-se restrição de crescimento intrauterino, ruptura da placenta(...)”; página 198 do original e página 67 da tradução
 - ✓ **Intrauterine growth retardation** – retardamento do crescimento intrauterino; www.infarmed.pt; “(...)neonatal consequences of maternal valproic acid use include (...) intrauterine growth retardation.”; “Outras consequências neonatais do uso materno de ácido valpróico incluem (...) retardamento do crescimento intra-uterino.”; página 146 do original e página 21 da tradução

K

- **Karyotyping** – (amniocentese com) cariótipo; www.labmed.pt; “(...)patients who require colchicine therapy during pregnancy undergo amniocentesis with karyotyping.”; “(...)algumas autoridades aconselham as pacientes que pretendam terapêutica com colchicina durante a gravidez a submeterem-se a amniocentese com cariótipo.”; página 174 do original e página 47 da tradução

L

- **Lactating mother** – mãe lactante; sem fonte fiável; “Lactating mothers should refrain from consuming cannabinoids.”; “As mães lactantes deveriam abster-se de consumir canabinoides.”; página 271 do original e página 129 da tradução > nursing mother

M

- **Maternal serum α -fetoprotein (AFP) screening** – rastreio da alfa-proteína (AFP) no soro materno; www.inogrup.com; “*Prenatal diagnosis, in particular maternal serum α -fetoprotein (AFP) screening and targeted ultrasonography, should be offered(...)*”; “*Deveria oferecer-se a todas as mulheres grávidas expostas ao ácido valpróico o diagnóstico pré-natal, nomeadamente a ultrassonografia para o rastreio da α -proteína (AFP) no soro materno(...)*”; página 145 do original e página 20 da tradução

N

- **Nausea and vomiting of pregnancy (NVP)** – Náuseas e Vômitos na Gravidez (NVG); milagredavida.blogs.sapo.pt; “*Nausea and vomiting of pregnancy (NVP) affects an estimated 80%(...)*”; “*As náuseas e vômitos na gravidez (NVG) afectam cerca de 80% das mulheres grávidas(...)*”; página 190 do original e página 59 da tradução
- **Nulliparous** – nulípara; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*In Finland, 623 nulliparous women at low risk of preeclampsia(...)*”; “*Na Finlândia, 623 mulheres nulíparas com baixo risco de pré-eclampsia(...)*”; página 295 do original e página 151 da tradução
- **Nursing infants** – lactentes; www.pubmed.gov; “*Nothing is known about maternal amphetamine abuse and its potential effect on nursing infants.*”; “*Nada se sabe acerca da influência que o abuso maternal de anfetaminas tem nos lactentes.*”; página 7 do original e página 9 da tradução > suckling infants
- **Nursing mother** – mãe lactante; sem fonte fiável; “*While certain drugs are traditionally contraindicated for nursing mothers, many of these restrictions(...)*”; “*Apesar de muitos medicamentos serem tradicionalmente contra-indicados para mães lactantes, muitas destas restrições(...)*”; página 5 do original e página 7 da tradução > lactating mother

O

- **Obstetric outcomes** – resultados obstétricos; www.hmariapia.min-saude.pt; “*(...)depression results in hazardous behaviours that can*

indirectly affect obstetric outcomes.”; “(...)a depressão resulta em comportamentos arriscados que podem afectar indirectamente os resultados obstétricos.”; página 293 do original e página 149 da tradução

- **Oligo-ovulation** – oligo-ovulação; www.fertilityportugal.com; “*PCOS is defined by the presence of oligo-ovulation or anovulation(...)*”; “*A SOP define-se pela presença de oligo-ovulação ou anovulação(...)*”; página 274 do original e página 132 da tradução
- **Operative deliveries** – partos operativos; www.bionascimento.com; “*(...)pregnant women who are depressed require more operative deliveries and(...)*”; “*(...)as grávidas deprimidas exigem partos mais operativos e(...)*”; página 294 do original e página 150 da tradução
- **Organogenesis** – organogénese; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*During early pregnancy, a critical stage of organogenesis that might be adversely affected(...)*”; “*No início da gravidez, um período crítico de organogénese que pode ser afectado adversamente por(...)*”; página 161 do original e página 34 da tradução

P

- **Periconceptual prophylaxis** – terapêutica periconcepcional com ácido fólico para profilaxia; foruns.pinkblue.com; “*Periconceptual prophylaxis with high-dose folic acid has also been recommended(...)*”; “*Também se recomendou a terapêutica periconcepcional com dose elevada de ácido fólico para profilaxia(...)*”; página 145 do original e página 20 da tradução
- **Periconceptual supplementation** – suplementação no período periconcepcional; www.onsa.pt; “*(...)current clinical practice is still to recommend periconceptual supplementation with high-dose(...)*”; “*(...)as práticas médicas actuais continuam a recomendar suplementação no período periconcepcional com dose elevada(...)*”; página 147 do original e página 23 da tradução
- **Peripartum bleeding** – hemorragia no período periparto; www.spneurologia.org; “*(...)as much as the patient’s condition allows to reduce the risks of peripartum bleeding(...)*”; “*(...)ao máximo que a*

condição da paciente permita nas duas últimas semanas da gravidez de termo, de modo a reduzir os riscos de hemorragia no período periparto(...)”; página 155 do original e página 28 da tradução

- **Placental perfusion** – perfusão placentária; www.infarmed.pt; “*Based on the best available evidence from (...) placental perfusion studies(...)*”; “*Com base nas melhores evidências disponíveis (...) nos estudos de perfusão placentária(...)*”; página 208 do original e página 75 da tradução
- **Postprandial symptoms** – sintomas pós-prandiais; www.infarmed.pt; “*Some women restrict their meals to once daily due to severe postprandial symptoms(...)*”; “*Algumas mulheres limitam-se a fazer uma refeição por dia devido aos sintomas pós-prandiais graves(...)*”; página 281 do original e página 138 da tradução
- **Preeclampsia** – pré-eclampsia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*As documented by studies evaluating low-dose ASA for treating preeclampsia(...)*”; “*De acordo com estudos da avaliação de uma dose baixa de AAS para a terapêutica de pré-eclampsia(...)*”; página 157 do original e página 30 da tradução
- **Pregnancy outcome** – resultado de gravidez; www.medicina.med.up.pt; “*(...)the effects of cancer and its therapy on pregnancy outcome.*”; “*No entanto, há muito pouca informação sobre (...) os efeitos do cancro e da sua terapêutica no resultado de gravidez.*”; página 151 do original e página 24 da tradução
- **Pregnancy-induced conditions** – patologias induzidas pela gravidez; diario.iol.pt; “*(...)or for pregnancy-induced conditions such as hypertension or morning sickness.*”; “*(...)ou para patologias induzidas pela gravidez tais como hipertensão ou enjoos matinais.*”; prefácio
- **Premature labor** – parto prematuro; www.thefreedictionary.com; “*I am following up a former preterm infant, born at 29 weeks gestation after premature labor.*”; “*Estou a seguir um antigo bebé prematuro que nasceu com 29 semanas de gestação de parto prematuro.*”; página 154 do original e página 27 da tradução

- **Preterm infant** – bebé prematuro; www.thefreedictionary.com; “*I am following up a former preterm infant(...)*”; “*Estou a seguir um antigo bebé prematuro(...)*”; página 154 do original e página 27 da tradução
- **Primigravidas** – primigestas; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*The women exposed to tretinoin were more likely to be primigravidas(...)*”; “*As mulheres expostas à tretinoína revelaram uma maior tendência para serem primigestas(...)*”; página 246 do original e página 105 da tradução

R

- **Retinoic acid embryopathy** – embriopatia do ácido retinóico; www.ff.up.pt; “*Neither of these defects are consistent with known retinoic acid embryopathy.*”; “*Nenhum destes defeitos é consistente com a embriopatia do ácido retinóico conhecida.*”; página 248 do original e página 107 da tradução
- **Retinoid embryopathy** – embriopatia retinóide; www.ff.up.pt; “*(...)born with major malformations did not have the phenotype of retinoid embryopathy.*”; “*As duas crianças do grupo de exposição que nasceram com grandes malformações não tinham o fenótipo da embriopatia retinóide.*”; página 249 do original e página 108 da tradução

S

- **Severe nausea** – náuseas graves; www.infarmed.pt; “*Severe nausea and vomiting is often debilitating(...)*”; “*As náuseas graves e vômitos muitas vezes tornam-se debilitantes e(...)*”; página 151 do original e página 35 da tradução
- **Sex steroid differentiation** – orientação sexual determinada pelos esteróides sexuais; informação de profissional de saúde; “*(...)it coul affect testosterone receptor binding and sex steroid differentiation in the fetal brain.*”; “*(...)que pode afectar a ligação da testosterona ao receptor e a orientação sexual determinada pelos esteróides sexuais no cérebro fetal.*”; página 229 do original e página 92 do original

- **Spina bifida cystica** – espinha bífida quística; saude.sapo.pt; “(...)and spina bifida cystica have all been reported in carbamazepine-exposed fetuses.”; “(...)e relatou-se (...) espinha bífida quística em fetos expostos à carbamazepina.”; página 146 do original e página 21 da tradução
- **Stillbirth** – mortinascimento; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “There have been reports of increased risk of stillbirth(...)”; “Houve relatos de risco elevado de mortinascimento(...)”; página 151 do original e página 25 da tradução
- **Suckling infants** – lactentes; www.bebegold.com.pt; “(...)chemotherapy is not recommended for lactating mothers because we do not know how it affects suckling infants.”; “Não se recomenda (...) mães lactantes que façam quimioterapia, uma vez que não se sabe como é que pode afectar os lactentes.”; página 6 do original e página 8 da tradução > nursing infants

T

- **Targeted ultrasonography** – ultrassonografia para rastreio; sem fonte fiável; “Prenatal diagnosis, in particular maternal serum α -fetoprotein (AFP) screening and targeted ultrasonography, should be offered(...)”; “Deveria oferecer-se a todas as mulheres grávidas expostas ao ácido valpróico o diagnóstico pré-natal, nomeadamente a ultrassonografia para o rastreio da α -proteína (AFP) no soro materno(...)”; página 145 do original e página 20 da tradução
- **Teratogenesis** – teratogénese; www.infarmed.pt; “There is no evidence of increased risk of teratogenesis during the second and third trimesters.”; “Não há evidências de risco elevado de teratogénese durante o segundo e o terceiro trimestre.”; página 151 do original e página 25 da tradução
- **Teratogenic risk** – risco teratogénico; www.infarmed.pt; “For decades, much of the world has used the FDA system of teratogenic risk, ranging from(...)”; “Durante décadas, grande parte do mundo utilizou o sistema da FDA de risco teratogénico, variando entre(...)”; prefácio
- **Teratogenicity** – teratogenicidade; www.infarmed.pt; “Teratogenicity in humans is studied in different ways.”; “Estuda-se a teratogenicidade nos

humanos de diferentes maneiras.”; página 3 do original e página 5 da tradução

- **Term pregnancy** – gravidez de termo; www.actamedicaportuguesa.com; *“During the last 2 weeks of a term pregnancy, the dose should(...)”*; *“Deverá reduzir-se a dose (...) nas duas últimas semanas da gravidez de termo(...)”*; página 155 do original e página 28 da tradução
- **Testosterone receptor binding** – ligação da testosterona ao receptor; www.infarmed.pt, *“(...)it coul affect testosterone receptor binding and sex steroid differentiation in the fetal brain.”*; *“(...)que pode afectar a ligação da testosterona ao receptor e a orientação sexual determinada pelos esteróides sexuais no cérebro fetal.”*; página 229 do original e página 92 do original
- **Therapeutic abortion** – aborto terapêutico; www.medicospelaescolha.pt; *“In Brazil, where therapeutic abortion is illegal, young women use misoprostol as an abortifacient.”*; *“No Brasil, onde o aborto terapêutico é ilegal, as jovens mulheres utilizam o misoprostol como substância abortiva.”*; página 4 do original e página 6 da tradução
- **Thrombophilias** – trombofilias; www.actamedicaportuguesa.com; *“(...)many reports have found an association between various thrombophilias and adverse pregnancy outcomes(...)”*; *“(...)muitos relatórios têm observado uma associação entre várias trombofilias e resultados de gravidez adversos(...)”*; página 209 do original e página 76 da tradução
- **Total parenteral nutrition** – nutrição parenteral total; www.infarmed.pt; *“At any step, when indicated, consider total parenteral nutrition.”*; *“Em qualquer etapa, quando indicado, deverá considerar-se a nutrição parenteral total.”*; página 192 do original e página 61 da tradução
- **Two-dimension echocardiographic examination** – ecocardiografia bidimensional; www.actamedicaportuguesa.com; *“On two-dimension echocardiographic examination, a small patent ductus arteriosus was detected.”*; *“Detectou-se um pequeno canal arterial patente através de ecocardiografia bidimensional.”*; página 258 do original e página 116 da tradução

U

- **Umbilical artery** – artéria umbilical; www.actamedicaportuguesa.com; “*Results of Doppler scans of the umbilical artery(...)*”; “*Os resultados do Doppler realizados à artéria umbilical(...)*”; página 205 do original e página 73 da tradução
- **Uterine involution** – involução uterina; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Methylergonovine, used for uterine involution, does not influence milk supply.*”; “*A metilergonovina, utilizada na terapêutica de involução uterina, não influencia o leite.*”; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Uteroplacental blood flow** – fluxo sanguíneo uteroplacentário; www.infarmed.pt; “*Decreased uteroplacental blood flow, low birth weight (...) were noted.*”; “*Tomou-se nota de diminuição de fluxo sanguíneo uteroplacentário, baixo peso de nascimento(...)*”; página 199 do original e página 68 da tradução

V

- **Vascular disruption** – ruptura vascular; www.sppneumologia.pt; “*We think misoprostol most likely causes Möbius deformities through vascular disruption, but the risk is marginal.*”; “*É provável que o misoprostol provoque deformações de Moebius através de ruptura vascular, mas o risco é mínimo.*”; página 4 do original e página 6 da tradução
- **Vertical transmission** – transmissão vertical; www.aidsportugal.com; “*The biggest risk is vertical transmission of HIV to her baby.*”; “*O maior risco é a transmissão vertical do VIH para o bebé.*”; página 312 do original e página 164 da tradução

Y

- **Yolk sac** – bolsa amniótica; foruns.pinkblue.com; “ *α -Fetoprotein is a glycoprotein produced initially by the yolk sac(...)*”; “*A α -fetoproteína é uma glicoproteína produzida primeiramente pela bolsa amniótica(...)*”; página 146 do original e página 22 da tradução

GLOSSÁRIO
DE
PATOLOGIAS
NEONATAIS
E
INFANTIS

A

- **Altered sleep patterns** – padrões de sono alterados; www.farmashop.pt; “*Ethanol was also associated with decreased milk intake by infants, altered sleep patterns, and(...)*”; “*Associou-se o etanol ao baixo aporte de leite pelas crianças, assim como padrões de sono alterados e(...)*”; página 6 do original e página 9 da tradução
- **Anencephaly** – anencefalia; www.maternidadevida.org; “*(...)rather than with other forms of NTD, such as anencephaly(...)*”; “*(...)do que a outras formas de DTN, tais como a anencefalia(...)*”; página 146 do original e página 21 da tradução
- **Anotia** – anotia; www.ff.up.pt; “*Ear abnormalities include microtia, low-set ears, and anotia(...)*”; “*As anomalias das orelhas incluem microtia, orelhas baixas e anotia(...)*”; página 252 do original e página 110 da tradução
- **Aortic valvular stenosis** – estenose da válvula aórtica; www.infarmed.pt; “*Defects among controls were two congenitally dislocated hips, one aortic valvular stenosis, and(...)*”; “*Entre os defeitos nos indivíduos de controle encontravam-se duas ancas deslocadas congénitas, uma estenose da válvula aórtica e(...)*”; página 248 do original e página 108 da tradução

B

- **Bicuspid aortic valve** – válvula aórtica bicúspide; www.actamedicaportuguesa.com; “*The major defects in tretinoin-exposed infants were bicuspid aortic valves and(...)*”; “*Os maiores defeitos*

relatados em crianças expostas à tretinoína foram válvulas aórticas bicúspides e(...)”; página 248 do original e página 107 da tradução

- **Bronchopulmonary dysplasia** – displasia broncopulmonar (DBP); www.spp.pt; “*Eronen et al. also found and increased incidence of respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, and(...)*”; “*Eronen et al. também verificaram uma incidência elevada de síndrome de dificuldades respiratórias, displasia broncopulmonar e(...)*”; página 244 do original e página 103 da tradução

C

- **Choanal stenosis** – atresia da coana; www.spofthalmologia.pt; “*(...)live-born infants displayed teratogenic effects of warfarin at birth, including nasal hypoplasia, choanal stenosis(...)*”; “*(...)crianças nascidas vivas manifestaram efeitos teratogénicos à nascença causados pela varfarina, a saber, hipoplasia nasal, atresia da coana(...)*”; página 180 do original e página 52 da tradução
- **Chromosomal anomalies** – anomalias cromossómicas; www.ff.ul.pt; “*Based on several patients with chromosomal anomalies, some authorities(...)*”; “*Com base em várias pacientes com anomalias cromossómicas, algumas autoridades(...)*”; página 174 do original e página 47 da tradução
- **Cleft lip** – fenda labial; www.infarmed.pt; “*(...)babies were born with warfarin-related malformations, manifested by a single kidney, digit deformities, and cleft lip(...)*”; “*Duas crianças (4%) nasceram com malformações relacionadas com a varfarina, que se manifestaram em apenas um rim, deformidades nos dedos e fenda labial(...)*”; página 181 do original e página 53 da tradução
 - ✓ **Cleft palate** – fenda palatina; www.infarmed.pt; “*An increase in the rate of malformations, specifically cleft palate and(...)*”; “*Demonstrou-se um aumento da taxa de malformações, nomeadamente fenda palatina(...)*”; página 165 do original e página 38 da tradução

- **Congenital cardiac defects** – defeitos cardíacos congénitos; www.spc.pt; “(...)other potential teratogenic effects, including facial dysmorphism, congenital cardiac defects(...)”; “(...)outros potenciais efeitos teratogénicos, a saber, dismorfismo facial, defeitos cardíacos congénitos(...)”; página 145 do original e página 20 da tradução
- **Craniofacial deformations** – anomalias crânio-faciais; www.spp.pt; “Anuria associated with oligohydramnios can produce (...) craniofacial deformations(...)”; “A anúria associada a oligohidrâmnios pode dar origem a (...) anomalias crânio-faciais(...)”; página 201 do original e página 70 da tradução
- **Cupped thickened helix** – hélice das orelhas em cúpula espessada; informação de profissional de saúde; “(...)his facial features included a cupped thickened helix, a depressed nasal bridge(...)”; “(...)as características faciais revelavam hélice das orelhas em cúpula espessada, uma depressão da ponte nasal(...)”; página 258 do original e página 116 da tradução

D

- **Dandy-Walker syndrome** – síndrome de Dandy-Walker; www.actamedicaportuguesa.com; “Other fetal abnormalities reported with maternal warfarin use include (...) Dandy-Walker syndrome(...)”; “Outras anomalias fetais relatadas juntamente com a utilização materna da varfarina incluem (...) síndrome de Dandy-Walker(...)”; página 180 do original e página 52 da tradução
- **Depressed nasal bridge** – depressão da ponte nasal; www.spemd.mrnet.pt; “(...)his facial features included a cupped thickened helix, a depressed nasal bridge(...)”; “(...)as características faciais revelavam hélice das orelhas em cúpula espessada, uma depressão da ponte nasal(...)”; página 258 do original e página 116 da tradução
- **Digit deformities** – deformidades dos dedos; www.spneurologia.org; “(...)babies were born with warfarin-related malformations, manifested by a single kidney, digit deformities, and(...)”; “Duas crianças (4%)

nasceram com malformações relacionadas com a varfarina, que se manifestaram em apenas um rim, deformidades nos dedos e(...)”; página 181 do original e página 53 da tradução

- **Dysplastic kidneys** – rins displásicos; www.spp.pt; “*The major defects in tretinoin-exposed infants were bicuspid aortic valves and dysplastic kidneys.*”; “*Os maiores defeitos relatados em crianças expostas à tretinoína foram válvulas aórticas bicúspides e rins displásicos.*”; página 248 do original e página 107 da tradução

E

- **Ectrodactyly** – ectrodactilia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*An increase in the rate of malformations, specifically cleft palate and ectrodactyly(...)*”; “*Demonstrou-se um aumento da taxa de malformações, nomeadamente fenda palatina e ectrodactilia(...)*”; página 165 do original e página 38 da tradução

F

- **Facial cleft** – fenda facial; www.dentaria.com; “*Antepartum exposure to BZDs has been associated with teratogenic effects (facial cleft,...)*”; “*A exposição pré-parto às BZD foi associada a efeitos teratogénicos (fenda facial(...))*”; página 185 do original e página 55 da tradução
- **Facial dysmorphism** – dismorfismo facial; www.infarmed.pt; “*(...)other potential teratogenic effects, including facial dysmorphism, congenital cardiac defects(...)*”; “*(...)outros potenciais efeitos teratogénicos, a saber, dismorfismo facial, defeitos cardíacos congénitos(...)*”; página 145 do original e página 20 da tradução
- **Fallot’s tetralogy** – tetralogia de Fallot; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Cardiovascular defects include transposition of the great arteries, Fallot’s tetralogy(...)*”; “*Os defeitos cardiovasculares incluem transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot(...)*”; página 252 do original e página 110 da tradução
- **Focal cerebral atrophy** – atrofia cerebral focal; www.actamedicaportuguesa.com; “*The abnormalities included skeletal*

malformations (...), deafness, focal cerebral atrophy(...)”; “*Entre as anomalias destacavam-se malformações esqueléticas (...) surdez, atrofia cerebral focal(...)*”; página 180 do original e página 52 da tradução

G

- **Gastroschisis** – s/t; www.infarmed.pt; “*A recent meta-analysis of case control studies suggests association between ASA and gastroschisis.*”; “*Uma meta-análise recente de estudos de caso-controle aponta para uma associação entre AAS e gastroschisis.*”; página 157 do original e página 30 da tradução
- **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency** – deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase; www.infarmed.pt; “*Acute hemolytic anemia is another complication that could occur in newborns with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.*”; “*A anemia hemolítica aguda é outra complicação que pode ocorrer em recém-nascidos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.*”; página 307 do original e página 160 da tradução

H

- **Heroin toxicity** – toxicidade por/decorrente de heroína; “*Heroin toxicity has been observed in infants breastfed by mothers abusing heroin(...)*”; “*Observou-se toxicidade decorrente de heroína em crianças amamentadas por mães que abusavam de heroína(...)*”; página 7 do original e página 9 da tradução
- **Holoacrania** – cefaleia holocraniana; www.actamedicaportuguesa.com; “*(...)and meroacrania, holoacrania, and spina bifida cystica have all been reported in carbamazepine-exposed fetuses.*”; “*(...)e relatou-se merocrania, cefaleia holocraniana e espinha bífida quística em fetos expostos à carbamazepina.*”; página 146 do original e página 21 da tradução
- **Hydrocele** – hidrocele; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*At birth, apart from hydrocele, the infant appeared normal.*”; “*À nascença,*

além de hidrocele, a criança parecia ser normal.”; página 258 do original e página 116 da tradução

- **Hydrocephalus** – hidrocéfalo; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)those affected are likely to be ambulatory and are unlikely to develop hydrocephalus.”; “(...)os afectados tinham a probabilidade de ser ambulatórios e de não desenvolverem hidrocéfalo.”; página 147 do original e página 22 da tradução
- **Hyperbilirubinemia** – hiperbilirrubinémia; www.infarmed.pt; “(...)neonatal consequences of maternal valproic acid use include hyperbilirubinemia(...)”; “Outras consequências neonatais do uso materno de ácido valpróico incluem hiperbilirrubinémia(...)”; página 146 do original e página 21 da tradução
- **Hypospadias** – hipospadia; www.infarmed.pt; “Four newborns (4.7%) had major birth defects, including (...) one hypospadias.”; “Quatro recém-nascidos (4,7%) tiveram grandes defeitos congénitos, incluindo (...) uma hipospadia.”; página 200 do original e página 69 da tradução
- **Hypoxia** – hipoxia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)acute asthma during pregnancy can result in adverse maternal and fetal outcomes, such as hypoxia(...)”; “(...)a exacerbação de asma aguda durante a gravidez pode dar origem a resultados maternos e fetais adversos, tais como hipoxia(...)”; página 238 do original e página 99 da tradução

I

- **Impaired visual solving problem** – disfunção visual; repositorio.up.pt; “(...)it might have subtle negative effects on neurobehavioural outcomes, including sleep disturbances, impaired visual problem solving(...)”; “(...)poderão haver efeitos negativos subtis nos resultados neurocomportamentais, a saber, distúrbios de sono, disfunção visual(...)”; página 266 do original e página 124 da tradução
- **Imperforate anus** – atresia anal; www.actamedicaportuguesa.com; “Defects among controls were two congenitally dislocated hips, one aortic valvular stenosis, and one imperforate anus.”; “Entre os defeitos

nos indivíduos de controle encontravam-se duas ancas deslocadas congénitas, uma estenose da válvula aórtica e uma atresia anal.”; página 248 do original e página 108 da tradução

- **Irreproducible congenital benzodiazepine syndrome** – síndrome congénita irreversível provocada pelas benzodiazepinas; informação de profissional de saúde; “(...)in other malformations, abnormal neurodevelopment, and an irreproducible congenital benzodiazepine syndrome similar to fetal alcohol syndrome.”; “(...)em outras grandes malformações, neurodesenvolvimento anormal e síndrome congénita irreversível provocada pelas benzodiazepinas semelhante a síndrome alcoólico fetal.”; página 185 do original e página 56 da tradução

J

- **Jaundice** – icterícia; dicionário Inglês-Português Porto Editora; “*She developed mild physiologic jaundice with(...)*”; “*Desenvolveu icterícia fisiológica branda com(...)*”; página 205 do original e página 73 da tradução
 - ✓ **Cholestatic jaundice** – icterícia colestática; www.infarmed.pt; “(...)only one case of unexplained cholestatic jaundice has been reported(...)”;
 - “(...)apenas foi relatado um caso de icterícia colestática não explicada(...)”;
 - página 283 do original e página 141 da tradução

K

- **Kernicterus** – icterícia nuclear (ou kernicterus); www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Sulfonamides (...) could cause severe jaundice leading to kernicterus.*”; “*Os sulfonamidas (...) podem provocar icterícia grave que, por sua vez, pode conduzir a icterícia nuclear.*”; página 307 do original e página 160 da tradução
- **Kyphoscoliosis** – cifoscoliose; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*The abnormalities included skeletal malformations (eg., [...] kyphoscoliosis(...))*”; “*Entre as anomalias destacavam-se malformações*

esqueléticas (como por exemplo, [(...)] cifoscoliose(...)”; página 180 do original e página 52 da tradução

L

- **Leukopenia** – leucopenia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Adverse events, including neutropenia and leukopenia, are reported in two infants whose mothers(...)*”; “*Demonstraram-se efeitos adversos, incluindo neutropenia e leucopenia, em duas crianças cujas mães(...)*”; página 6 do original e página 8 da tradução
- **Limb malformation** – malformação nas extremidades, malformação morfológica; sem fonte fiável; “*The drug can also cause limb and cardiac malformation.*”; “*O medicamento também poderá provocar malformação do coração ou das extremidades.*”; página 145 do original e página 20 da tradução
- **Low birth weight** – baixo peso de nascimento; www.apc-coimbra.org.pt; “*Exposure during the second and third trimesters (...) could have nonteratogenic effects, such as low birth weight.*”; “*A exposição durante o segundo e o terceiro trimestre (...) pode ter efeitos não-teratogénicos tais como baixo peso de nascimento.*”; página 150 do original e página 24 da tradução
- **Low-set ears** – orelhas baixas; www.prof2000.pt; “*Ear abnormalities include microtia, low-set ears, and anotia(...)*”; “*As anomalias das orelhas incluem microtia, orelhas baixas e anotia;(...)*”; página 252 do original e página 110 da tradução

M

- **Meroacrania** – merocrania; www.carametade.com; “*(...)and meroacrania, holoacrania, and spina bifida cystica have all been reported in carbamazepine-exposed fetuses.*”; “*(...)e relatou-se merocrania, cefaleia holocraniana e espinha bífida quística em fetos expostos à carbamazepina.*”; página 146 do original e página 21 da tradução

- **Microcephalus** – microcéfalo; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)central nervous system defects include microcephalus(...)”; “(...)os defeitos do sistema nervoso central incluem microcéfalo(...)”; página 252 do original e página 110 da tradução
- **Microcephaly** – microcefalia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)use of warfarin during the second and third trimesters has been associated sporadically with (...) microcephaly(...)”; “(...)a utilização da varfarina durante o segundo e terceiro trimestre foi associado esporadicamente a (...) microcefalia(...)”; página 180 do original e página 52 da tradução
- **Micrognathia** – micrognatia; www.spreumatologia.pt; “(...)his facial features included a cupped thickened helix, (...) and micrognathia.”; “(...)as características faciais revelavam hélice das orelhas em cúpula espessada (...) e micrognatia.”; página 258 do original e página 116 da tradução
- **Microtia** – microtia; www.ff.up.pt; “Ear abnormalities include microtia, low-set ears(...)”; “As anormalidades das orelhas incluem microtia, orelhas baixas(...)”; página 252 do original e página 110 da tradução
- **Möbius syndrome** – síndrome de Moebius; www.spemd.pt; “(...)she and, admittedly, I were very scared to learn that the drug is teratogenic in that it causes Möbius syndrome.”; “(...)ficámos assustados ao constatar que o fármaco é teratogénico pelo que provoca síndrome de Moebius.”; página 3 do original e página 5 da tradução
- **Motor development** – desenvolvimento motor; www.dodot.pt; “Infants exposed to marijuana through breast milk showed a delay in motor development at the age of 1 year.”; “As crianças expostas à marijuana através do leite materno demonstraram um atraso no desenvolvimento motor no primeiro ano de vida.”; página 7 do original e página 9 da tradução

N

- **Nasal hypoplasia** – hipoplasia do osso nasal; www.sigarra.up.pt; “(...)fetal warfarin syndrome, which is most commonly manifested by

nasal hypoplasia(...)”; “(...)à síndrome fetal da varfarina, *que se manifesta da forma mais comum através de hipoplasia do osso nasal(...)*”; página 180 do original e página 52 da tradução

- **Necrotizing enterocolitis** – enterocolite necrosante; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Fetal exposure to indomethacin during late pregnancy has been associated with (...) necrotizing enterocolitis(...)*”; “*A exposição do feto à indometacina no período final da gravidez foi associado à (...) enterocolite necrosante(...)*”; página 157 do original e página 30 da tradução
- **Neonatal blood** – sangue neonatal; sem fonte fiável; “*(...)provided lithium levels were measured in breastmilk or neonatal blood.*”; “*(...)após os níveis de lítio terem sido medidos no leite materno ou no sangue neonatal.*”; página 17 do original e página 17 da tradução
- **Neonatal hypotension** – hipotensão neonatal; www.infarmed.pt; “*(...)severe neonatal hypotension, neonatal anuria (...) have all been observed with use of this drugs.*”; “*Observou-se (...) hipotensão neonatal grave, anúria neonatal (...) decorrentes da utilização deste fármaco.*”; página 201 do original e página 70 da tradução
- **Nephropathy** – nefropatia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)and the resulting nephropathy has been correlated with adverse maternal and fetal outcomes.*”; “*(...)e a nefropatia resultante foi correlacionada com resultados adversos maternos e fetais.*”; página 175 do original e página 49 da tradução
- **Neural tube defects (NTD)** – defeitos do tubo neural (DTN); www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*(...)more likely to have been exposed to misoprostol in utero than children with other malformations, such as neural tube defects.*”; “*(...)a probabilidade de terem estado expostas ao misoprostol no útero do que crianças com outras malformações, tais como defeitos do tubo neural.*”; página 4 do original e página 6 da tradução
 - ✓ **Neural tube closure** – encerramento do tubo neural; www.infarmed.pt; “*(...)folic acid (...) is being taken at the critical time of neural tube closure(...)*”; “*O ideal seria tomar ácido fólico*

no período periconcepcional, que é o período crítico do encerramento do tubo neural(...)”; página 148 do original e página 23 da tradução

✓ **Open NTD** – defeitos de tubo neural aberto; www.cggenetics.com; “(...)Brock and Sutcliff demonstrated that pregnancies affected with open (not skin-covered) NTDs had high(...)”; “(...)Brock e Sutcliff mostraram que as gravidezes afectadas com DTN aberto (não coberto com a pele) continham níveis altos de(...)”; página 147 do original e página 22 da tradução

• **Neurobehavioural outcomes** – resultados neurocomportamentais; www.spp.pt; “(...)studies suggest it might have subtle negative effects on neurobehavioural outcomes(...)”; “(...)estudos recentes bem-conduzidos sugerem que poderão haver efeitos negativos subtis nos resultados neurocomportamentais(...)”; página 266 do original e página 124 da tradução

• **Neutropenia** – neutropenia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “Adverse events, including neutropenia and leukopenia, are reported in two infants whose mothers(...)”; “Demonstraram-se efeitos adversos, incluindo neutropenia e leucopenia, em duas crianças cujas mães(...)”; página 6 do original e página 8 da tradução

O

• **Oligohydramnios** – oligoâmnios, www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt, Dicionário Médico Climepsi; oligohidrâmnios, www.infarmed.pt; “Fetal exposure to indomethacin during late pregnancy has been associated with (...) oligohydramnios(...)”; “A exposição do feto à indometacina no período final da gravidez foi associado (...) a oligohidrâmnios(...)”; página 157 do original e página 30 da tradução

• **Optic atrophy** – atrofia óptica; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “(...)use of warfarin during the second and third trimesters has been associated sporadically with (...) optic atrophy...”; “(...)a utilização da

varfarina durante o segundo e terceiro trimestre foi associado esporadicamente a (...) atrofia óptica(...)”; página 180 do original e página 52 da tradução

- **Oral cleft** – fenda oral; www.enfermeiros.pt; “*(...)increased risk of major malformations, including oral cleft.*”; “*(...)e o risco elevado de grandes malformações, a saber, fenda oral.*”; página 184 do original e página 55 da tradução
- **Ototoxicity** – ototoxicidade; www.infarmed.pt; “*(...)(ototoxicity has been reported sporadically after use of chloroquine during pregnancy).*”; “*(...)(relatou-se ototoxicidade transitória após o uso de cloroquina durante a gravidez).*”; página 169 do original e página 42 da tradução

P

- **Persistent pulmonary hypertension (PPHN)** – hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN); www.infarmed.pt; “*(...)and postnatal development of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN).*”; “*(...)e o desenvolvimento pós-natal de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN).*”; página 155 do original e página 28 da tradução
- **Polydactyly** – polidactilia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Four newborns (4.7%) had major birth defects, including (...) one polydactyly(...)*”; “*Quatro recém-nascidos (4,7%) tiveram grandes defeitos congénitos, incluindo (...) uma polidactilia(...)*”; página 200 do original e página 69 da tradução
- **Pseudo Cushing’s syndrome** – pseudo-Cushing; www.actamedicaportuguesa.com; “*Heavy alcohol consumption was associated with pseudo Cushing’s syndrome in a 4-month-old baby.*”; “*O grande consumo de álcool foi associado a Pseudo-Cushing num bebé de 4 meses.*”; página 6 do original e página 8 da tradução

R

- **Renal tubular dysplasia** – displasia tubular renal; newdbserver.med.up.pt; “*No babies who had been exposed to ACEIs*

during only the first trimester had renal tubular dysplasia.”; “*Nenhumas das crianças expostas aos IECA apenas durante o primeiro trimestre revelaram displasia tubular renal.*”; página 200 do original e página 69 da tradução

- **Respiratory distress syndrome** – síndrome de dificuldade respiratória; www.infarmed.pt; “*Antenatal steroids are proven therapy for preventing respiratory distress syndrome and(...)*”; “*Os esteróides pré-natais são terapêuticas comprovadas para a prevenção da síndrome de dificuldade respiratória e(...)*”; página 154 do original e página 27 da tradução
- **Rhabdomyosarcoma** – rabiomiossarcoma; www.oncologiapediatrica.org; “*Another case-control study found an increased risk for rhabdomyosarcoma among children exposed to marijuana in utero.*”; “*Outro estudo de caso-controle constatou um risco elevado de rabiomiossarcoma entre as crianças expostas à marijuana no útero.*”; página 268 do original e página 126 da tradução

S

- **Skeletal anomalies** – anomalias esqueléticas; www.chc.min-saude.pt; “*(...)other potential teratogenic effects, including (...) skeletal anomalies, have been documented.*”; “*(...)há registos de outros potenciais efeitos teratogénicos, a saber, (...) anomalias esqueléticas.*”; página 145 do original e página 20 da tradução
- **Stippled epiphyses** – epífise pontiada; fonte – informação de um profissional de saúde; “*(...)using warfarin between 6 and 12 weeks’ gestation is associated with fetal warfarin syndrome, which is most commonly manifested by nasal hypoplasia, stippled epiphyses(...)*”; “*(...)a utilização da varfarina entre as 6 e 12 semanas de gestação está associada à síndrome fetal da varfarina, que se manifesta da forma mais comum através de hipoplasia do osso nasal, epífise pontiada(...)*”; página 180 do original e página 52 da tradução
- **Skull hypoplasia** – hipoplasia craniana; www.infarmed.pt; “*Adverse effects include (...) skull hypoplasia(...)*”; “*Os efeitos adversos incluem*

(...) *hipoplasia craniana(...)*”; página 205 do original e página 72 da tradução

- **Slower neurological development** – desenvolvimento neurológico mais lento; sem fonte fiável; “*Ethanol was also associated with decreased milk intake by infants, altered sleep patterns, and slower neurologic development.*”; “*Associou-se o etanol ao baixo aporte de leite pelas crianças, assim como padrões de sono alterados e desenvolvimento neurológico mais lento.*”; página 7 do original e página 8/9 da tradução

T

- **Thrombocytopenia** – trombocitopenia; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*The main concern for a fetus is (...) development of thrombocytopenia(...)*”; “*A principal preocupação em relação ao feto é o (...) desenvolvimento (...) de trombocitopenia(...)*”; página 169 do original e página 42 da tradução
- **Thymic abnormality** – anomalia tímica; www.spmi.pt; “*(...)cardiac, thymic, and central nervous system abnormalities.*”; “*(...)anomalias craniofaciais, cardíacas, tímicas e do sistema nervoso central.*”; página 245 do original e página 104 da tradução
- **Transient hyperglycinemia** – hiperglicinemia transitória; sem fonte fiável; “*(...)neonatal consequences of maternal valproic acid use include (...) transient hyperglycinemia(...)*”; “*Outras consequências neonatais do uso materno de ácido valpróico incluem (...) hiperglicinemia transitória e(...)*”; página 146 do original e página 21 da tradução
- **Transient neonatal withdrawal-like syndrome** – síndrome de abstinência neonatal transitória; www.spp.pt; “*Antidepressant use during the third trimester has been associated occasionally with a transient neonatal withdrawal-like syndrome characterized by(...)*”; “*A utilização de antidepressivos durante o terceiro trimestre foi ocasionalmente associada a uma síndrome transitória parecida com a abstinência neonatal caracterizada por(...)*”; página 297 do original e página 152 da tradução

- **Transposition of the great arteries** – transposição das grandes artérias; www.spp.pt; “*Cardiovascular defects include transposition of the great arteries, Fallot’s tetralogy(...)*”; “*Os defeitos cardiovasculares incluem transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot(...)*”; página 252 do original e página 110 da tradução

V

- **Ventral septal defect** – comunicação interauricular; www.spc.pt; “*Cardiovascular defects include transposition of the great arteries, Fallot’s tetralogy, ventral septal defects(...)*”; “*Os defeitos cardiovasculares incluem transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot, comunicação interauricular(...)*”; página 252 do original e página 110 da tradução
- **Ventricular septal defect** – defeito do septo ventricular; www.spp.pt; “*Although 31 (53%) babies were reported normal at birth, 27 (47%) had fetal complications: (...) 1 (1.7%) ventricular septal defect(...)*”; “*Apesar de 31 bebés (53%) não revelarem anomalias congénitas, 27 (47%) revelaram complicações fetais: (...) 1 (17%) defeito do septo ventricular(...)*”; página 181 do original e página 53 da tradução

GLOSSÁRIO
DE
TERMOS
HERBAIS

C

- **Cichoric acid** – ácido chicórico; www.enetural.pt; “(...)caffeic acid derivates (echinacoside, cichoric acid, cynarin)(...)”; “(...)derivados do ácido cafeico (equinacósido, ácido chicórico, cinarina).”; página 196 do original e página 65 da tradução
- **Cynarin** – cinarina; www.enetural.pt; “(...)caffeic acid derivates (echinacoside, cichoric acid, cynarin)(...)”; “(...)derivados do ácido cafeico (equinacósido, ácido chicórico, cinarina).”; página 196 do original e página 65 da tradução

E

- **Echinacea** – equinácea; www.celeiro-dieta.pt; “Many authoritative reviews of echinacea report that its safety(...)”; “Muitas revisões autoritativas da equinácea referem que a sua segurança(...)”; página 194 do original e página 63 da tradução
- **Echinacoside** – equinacósido; www.enetural.pt; “(...)caffeic acid derivates (echinacoside, cichoric acid, cynarin)(...)”; “(...)derivados do ácido cafeico (equinacósido, ácido chicórico, cinarina).”; página 196 do original e página 65 da tradução

F

- **Phytomedicine** – fitomedicina; www.fct.mctes.pt; “Use of herbal medicine, or phytomedecine(...)”; “A utilização da medicina herbal, ou fitomedicina(...)”; página 194 do original e página 63 da tradução

H

- **Herbal medicines** – medicamentos herbais; www.infarmed.pt; “Many of my patients are now using herbal medecines(...)”; “Muitas das minhas

pacientes utilizam actualmente medicamentos herbais(...)”; página 194 do original e página 63 da tradução

I

- **Immunostimulatory** – imunoestimulante; www.enetural.pt; “*Primary pharmacologic actions: immunostimulatory, anti-inflammatory(...)*”; “*Acções farmacológicas primárias: Imunoestimulante, anti-inflamatória(...)*”; página 196 do original e página 65 da tradução

S

- **St John’s wort** – Erva de São João, www.wikipedia.pt; “*Two of the most common herbal preparations discussed (...) are Echinacea and St John’s wort.*”; “*Duas das preparações herbais mais comuns discutidas (...) são a equinácea e a Erva de São João.*”; página 195 do original e página 64 da tradução

GLOSSÁRIO
DE
TERMOS
DE
ESTATÍSTICA

C

- **Combined odds ratio** – probabilidade combinada; www.prof2000.pt; “*The combined odds ratio (OR) was 1.36(...)*”; “*A probabilidade combinada foi de 1,36(...)*”; página 165 do original e página 38 da tradução
- **Confidence interval (CI)** – intervalo de confiança (IC); www.fpce.uc.pt; “*(...)risk of NTDs increased from 1.9 (95% confidence interval [CI] 1.2 to 2.9) for women weighing 80 to 89 kg(...)*”; “*(...)o risco de DTN aumentou de 1,9 (95% do intervalo de confiança [IC] 1,2 a 2,9), para mulheres com peso entre 80 e 89 kg(...)*”; página 159 do original e página 32 da tradução

O

- **Odds ratio** – razão de probabilidade (RP), ratio; www.fcna.up.pt; “*An odds ratio of 30 sounds scary(...)*”; “*Uma ratio de 30 casos parece assustador(...)*”; página 4 do original e página 6 da tradução
- **Overall odds ratio** – probabilidade total; www.fc.up.pt; “*An overall OR of 0.76 with a 95% CI of 0.6 to 0.94 indicates an(...)*”; “*Uma probabilidade total de 0,76 com um IC de 0,6 a 0,94 indica(...)*”; página 162 do original e página 35 da tradução

GLOSSÁRIO

DE

ABREVIATURAS/ SIGLAS/ ACRÓNIMOS/ ORGANIZAÇÕES/ INSTITUIÇÕES

- **American Academy of Pediatrics** – Academia Americana de Pediatria, www.spp.pt; “*The American Academy of Pediatrics considers L-T4 compatible with breastfeeding and has reported that(...)*”; “*A Academia Americana de Pediatria considera a L-T4 compatível com a amamentação e(...)*”; página 264 do original e página 123 da tradução
- **BA** – Bachelor of Arts; www.thefreedictionary.com; s/t; página 190 do original e página 59 da tradução
- **Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders** – *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais* (4ª Edição); www.climepsi.pt; “*Patients physically dependent on benzodiazepines, whether they meet Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders- Fourth Edition criteria for abuse or dependence, might(...)*”; “*As pacientes que dependem fisicamente das benzodiazepinas, mesmo que conheçam os critérios de abuso ou dependência do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (4ª Edição), podem(...)*”; página 291 do original e página 147 da tradução
- **European Society of Radiology** – Sociedade Europeia de Radiologia, www.sprmn.pt; “*In line, however, with the European Society of Radiology guidelines and based on the available evidence, gadolinium-based contrast agents(...)*”; “*Contudo, de acordo com os tópicos da Sociedade Europeia de Radiologia e com base nas evidências disponíveis, a utilização dos agentes de contraste com base em gadolínio(...)*”; página 224 do original e página 87 da tradução
- **FDA** – Food and Drug Administration; industria.netfarma.pt; s/t; prefácio
- **FRACP** – Fellow of the Royal Australasian College of Physicians; www.thefreedictionary.com; s/t; página 145 do original e página 20 da tradução

- **FRCPC** – Royal College of Physicians and Surgeons of Canada; www.thefreedictionary.com; s/t; prefácio
- **Health Canada Advisory** – Conselho Consultivo de Saúde do Canadá; “*Recently, GSK released an advisory which subsequently was incorporated in a Health Canada Advisory, indicating that(...)*”; “*Recentemente, a GSK lançou um consultivo que foi subsequentemente integrado no Conselho Consultivo de Saúde do Canadá, indicando que(...)*”; página 287 do original e página 142/143 da tradução
- **Health Canada’s Centre for Disease Control and Prevention** – Centro de Saúde para Prevenção e Controle de Doenças do Canadá; “*Since 1996, Health Canada’s Centre for Disease Control and Prevention has recommended that pregnant women(...)*”; “*Desde 1996 que o Centro de Saúde para Prevenção e Controle de Doenças do Canadá recomenda que as mulheres no segundo e terceiro trimestres de gestação sejam vacinadas(...)*”; página 308 do original e página 161 da tradução
- **INR** – International normalized ratio; s/t; www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt; “*Warfarin doses in this study were adjusted for a target international normalized ratio (INR) of 2.5 to 3.5.*”; “*As doses de varfarina utilizadas neste estudo foram ajustadas para um INR (international normalized ratio) de 2,5 a 3,5.*”; página 181 do original e página 53 da tradução
- **MESH** – Medical Subject Headings; s/t; www.thefreedictionary.com; “*(...)H2-antagonists as key words (MeSH exploded) matched with pregnancy and abnormality, drug-induced (MeSH exploded).*”; “*(...)antagonistas dos receptores H2 (MeSH exploded), combinadas com gravidez e anomalia, induzida por fármaco (MeSH exploded).*”; página 282 do original e página 139 da tradução
- **MBBS** – Bachelor of Medicine and Bachelor of Surgery; www.thefreedictionary.com; s/t; página 145 do original e página 20 da tradução
- **MHA** – Master of Health Administration; en.wikipedia.org; s/t; página 208 do original e página 75 da tradução

- **MSc** – Master of Science; www.thefreedictionary.com; s/t; página 5 do original e página 7 da tradução
- **Ontario Medical Association** – Associação Médica de Ontário, www.aidsportugal.net; “*The Ontario Medical Association recommended the same.*”; “*A Associação Médica de Ontário recomendou o mesmo.*”; página 171 do original e página 44 da tradução
- **Particular agents** – agentes particulares; “*Recommendations to patients should be individualized to particular agents*”; “*As recomendações aos pacientes devem ser individualizadas aos agentes particulares.*”; página 8 do original e página 11 da tradução
- **RN** – Registered Nurse, www.bls.gov; s/t; página 179 do original e página 51 da tradução
- **Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada** – Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Canadá; www.bionascimento.com; “*In fact, the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada considers the short-term treatment of(...)*”; “*Na verdade, a Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Canadá considera necessário que se realizem estudos acerca da terapêutica a curto prazo de(...)*”; página 157 do original e página 30 da tradução
- **United States Pharmacopoeia Dispensing Information** – s/t; “*No teratogenic effects have been reported in pregnant women, but according to the United States Pharmacopoeia Dispensing Information, topical tretinoin should not be used during pregnancy.*”; “*Não foram relatados efeitos teratogénicos em mulheres grávidas, mas de acordo com a United States Pharmacopoeia Dispensing Information, a tretinoína tópica não é aconselhada durante a gravidez.*”; página 246 do original e página 105 da tradução
- **World Health Organization** – Organização Mundial de Saúde (OMS); www.sppneumologia.pt; “*The World Health Organization has identified depression as a leading caue of morbidity in the 21st century.*”; “*A Organização Mundial de Saúde identificou a depressão como a causa principal da morbidade no século XXI.*”; página 297 do original e página 152 da tradução