



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA**



**TAMÍRES OLIVEIRA ANDRADE**

**INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE ÁLCOOL, TABACO E  
MEDICAMENTOS DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL E AVALIAÇÃO  
DOS RISCOS TERATOGENICOS**

**OURO PRETO**

**2019**

TAMÍRES OLIVEIRA ANDRADE

**INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE ÁLCOOL, TABACO E  
MEDICAMENTOS DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL E AVALIAÇÃO  
DOS RISCOS TERATOGENICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Karina  
Taciana Santos Rúbio

OURO PRETO

2019

A553i Andrade, Tamires Oliveira.  
Influência do consumo de álcool, tabaco e medicamentos durante o período gestacional e avaliação dos riscos teratogênicos [manuscrito] / Tamires Oliveira Andrade. - 2019.

65f.: il.: color; grafs; quadros.

Orientadora: Profª. Drª. Karina Taciana Santos Rúbio.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Gravidez. 2. Substâncias, produtos e materiais mutagênicos teratogênicos . 3. Anormalidades induzidas por medicamento. 4. Álcool. 5. Tabaco. I. Rúbio, Karina Taciana Santos. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 616-007

Catálogo: [ficha.sisbin@ufop.edu.br](mailto:ficha.sisbin@ufop.edu.br)



## MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia



ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA 451ª MONOGRAFIA DO CURSO DE FARMÁCIA DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO. Aos 10 dias do mês de julho de dois mil e dezenove, quarta-feira, realizou-se, a partir das 09 horas, no Laboratório de Farmácia Clínica da Escola de Farmácia, no Campus Morro do Cruzeiro, a sessão de defesa de monografia do candidato ao grau de Farmacêutico Generalista, **Tamires Oliveira Andrade**, matrícula **12.1.2248**, intitulada **"Influência do consumo de álcool, tabaco e medicamentos durante o período gestacional e avaliação dos riscos teratogênicos"**. A Banca Examinadora foi constituída pela doutoranda Quênia Janaina Tomaz de Castro, CIPHARMA/EF/UFOP, pela Profa. Dra. Renata Cristina Rezende Macêdo do Nascimento, DEFAR/EF/UFOP e pela orientadora Profa. Dra. Karina Taciana Santos Rúbio, DEFAR/EF/UFOP. De acordo com o regulamento do Curso, a orientadora, presidente da banca, abriu a sessão, passando a palavra ao candidato, que fez a exposição do seu trabalho. Em seguida, foi realizada a arguição pelos examinadores na ordem registrada acima, com a respectiva defesa do candidato. Finda a arguição, a Banca Examinadora se reuniu, sem a presença do candidato e do público, tendo deliberado pela sua APROVAÇÃO, com a NOTA 9,0. Comunicou-se ao candidato que essa nota somente será liberada para a PROGRAD, após a entrega do exemplar definitivo de acordo com as normas estabelecidas pelo Sistema de Bibliotecas e Informação (Sisbin), Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), com as devidas correções sugeridas pela banca e com o aval escrito do orientador. Nada mais havendo para constar, a presente ata foi lavrada por Gustavo Franco Campos, secretário do Colegiado de Farmácia, que após a leitura pública da mesma seguirá assinada pelos membros da Banca Examinadora e pela Presidente do Colegiado. Ouro Preto, 10 de julho de 2019.

Profa. Dra. Karina Taciana Santos Rúbio / orientadora

Profa. Dra. Renata Cristina Rezende Macêdo do Nascimento

Doutoranda Quênia Janaina Tomaz de Castro

Profa. Dra. Glenda Nicoli de Silva  
Presidente do Colegiado de Farmácia

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus, por me guiar e por colocar pessoas maravilhosas ao meu lado.

Aos meus pais, Dulce e Tarcísio, por todo apoio e por acreditarem em mim até o final. Mãe, você que “sofreu” junto comigo durante esse período: Obrigado por ser tanto!

À minha irmã, pelo carinho e cuidado.

À minha orientadora Karina, pela disponibilidade, por todo o aprendizado, cuidado, paciência e por sempre estar disposta a ajudar.

Ao CALF-JB pelo aprendizado e crescimento pessoal.

Aos meus amigos por nunca me deixarem desistir, pelos bons momentos e histórias

À Universidade Federal de Ouro Preto pelo ensino de qualidade.

À Escola de Farmácia pela tradição e por todo ensinamento.

## RESUMO

**Introdução:** A gravidez representa um período de intensas mudanças na vida da mulher. Nessa fase, seu corpo sofre alterações que podem refletir diretamente na qualidade de vida. Assim que a mulher tem o diagnóstico de gravidez é necessário que ela dê início ao pré-natal. Essa assistência médica será prestada durante toda a gestação e tem como objetivo evitar problemas tanto para a mãe quanto para a criança nesse período e no momento do parto. Por ser uma fase delicada, as mulheres precisam ficar atentas quanto às substâncias as quais ficam expostas, pois há potenciais riscos delas ocasionarem anomalias de desenvolvimento ao feto. As malformações congênitas podem ser alterações funcionais ou estruturais do desenvolvimento fetal. Suas principais causas são fatores genéticos ou ambientais. As anomalias de desenvolvimento constituem um importante indicador na avaliação da saúde de uma população. Entre as causas de malformações pode-se citar a exposição ao álcool, tabaco e medicamentos. **Objetivo:** Discutir sobre a frequência e os riscos associados ao consumo de tabaco, álcool e medicamentos por mulheres durante o período gestacional. **Metodologia:** O trabalho foi realizado por meio de revisão da literatura do tipo exploratória, fundamentada em livros, dissertações e artigos publicados em sites e revistas científicas no período entre 2002 e 2019. **Resultados:** O cigarro e o álcool são considerados drogas lícitas que devem ser totalmente abortadas durante o período gestacional. Seus malefícios atingem de forma ampla e danosa a mãe e o feto. O uso de medicamentos durante a gestação é uma prática bastante comum. Fármacos podem interagir e são capazes de influenciarem de forma negativa a gestação. O uso de medicamentos na gravidez deve ser acompanhado pelo médico e a automedicação não deve ser praticada. No Brasil, não há muitos estudos que avaliam os riscos teratogênicos das substâncias, principalmente voltado às gestantes. Investir em pesquisas é uma prática necessária para que, num futuro recente, seja possível avaliar mais profundamente a gravidade de exposição a essas substâncias.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pregnancy represents a period of intense changes in a woman's life. At this stage, your body undergoes changes that can directly reflect on the quality of life. Once the woman is diagnosed with pregnancy, it is necessary that she starts prenatal care. This medical care will be provided throughout pregnancy and it aims to avoid problems for both mother and child during this time and at the time of delivery. Because it is a delicate phase, women need to be aware of the substances they are exposed to, as there are potential risks of them causing developmental abnormalities to the fetus. Congenital malformations may be functional or structural changes in fetal development. Its main causes are genetic or environmental factors. Developmental anomalies are an important indicator in the assessment of a population health. Among the causes of malformations can be mentioned the exposure to alcohol, tobacco and medicines. **Objective:** Discuss the frequency and risks associated with the consumption of tobacco, alcohol, and medication by women during the gestational period. **Methodology:** The work was carried out by reviewing the literature of the exploratory type, based on books, dissertations and articles published in scientific journals and websites between 2002 and 2019. **Results:** Cigarette and alcohol are considered legal drugs that must be totally aborted during the gestational period. Their harm reach in a wide and harmful way the mother and the fetus. The medication use during pregnancy is a fairly common practice. Drugs can interact and they are able to negatively influencing gestation. The use of medicines during pregnancy should be accompanied by the doctor and self-medication should not be practiced. In Brazil, there are not many studies that evaluate the teratogenic risks of the substances, mainly aimed at pregnant women. Investing in research is a necessary practice so that in the near future it is possible to assess more deeply the severity of exposure to these substances.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Exames laboratoriais solicitados às gestantes por período de gestação.....	18
<b>Figura 2:</b> Anomalias Congênitas: Malformações de polidactilia e sindactilia. A, Polidactilia insercional. B, Polidactilia.....	21
<b>Figura 3:</b> Anomalias Congênitas: Disrupção do desenvolvimento do membro associada a bandas amnióticas.....	22
<b>Figura 4:</b> Principais causas das anomalias congênicas humanas..	22
<b>Figura 5:</b> Óbitos por causas evitáveis em menores de 5 anos, por região – Brasil 2017..	27
<b>Figura 6:</b> Recém-nascido portador de SAF completa – borda do lábio superior fina, filtro nasal ausente, narinas antevertidas, implantação baixa de orelhas.....	32
<b>Figura 7:</b> Imagens 4D demonstram uma série de movimentos de dois fetos de 32 semanas de uma mãe fumante (linha de cima) e de uma mãe não fumante (linha de baixo). .....	36
<b>Figura 8:</b> Como os medicamentos atravessam a placenta.....	39

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Estágios de desenvolvimento fetal.....	15
<b>Quadro 2:</b> Intervalo de consultas pré-natais .....	17
<b>Quadro 3:</b> Alterações fisiológicas da gestação.....	19
<b>Quadro 4:</b> Características da SAF associadas à exposição intrauterina ao álcool .....	31
<b>Quadro 5:</b> Duração e efeitos dos medicamentos durante a gestação. ....	40
<b>Quadro 6:</b> Categoria de risco na gravidez conforme enquadramento desenvolvido pela FDA .....	41
<b>Quadro 7:</b> Relação de medicamentos essenciais na atenção pré-natal.....	51

## LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BaP	Benzopireno
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CID	Classificação Internacional de Doenças
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
EQU	Exame Qualitativo de Urina
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
HCG	Gonadotrofina Cariônica Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina
LH	Hormônio Luteinizante
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
PHPN	Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento
SAF	Síndrome Alcoólica Fetal
SIAT	Sistema Nacional de Informação sobre Agente Teratogênicos
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TSH	Hormônio Estimulante da Tireóide
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	11
2.	OBJETIVOS .....	12
2.1	Objetivo geral .....	12
2.2	Objetivos específicos .....	12
3.	JUSTIFICATIVA .....	13
4.	REVISÃO DA LITERATURA .....	14
4.1	Diagnóstico de gravidez .....	14
4.2	Estágios de desenvolvimento fetal.....	15
4.3	Assistência Pré Natal.....	16
4.4	Alterações fisiológicas no corpo feminino durante a gestação.....	18
4.5	Riscos gestacionais.....	20
5.	METODOLOGIA .....	24
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	25
6.1	Ocorrência de anomalias de desenvolvimento .....	25
6.2	Fatores ambientais relacionados às anomalias do desenvolvimento.....	27
6.2.1	Exposição Materna ao Álcool.....	28
6.2.2	Exposição Materna ao Tabaco .....	33
6.2.3	Exposição Materna a Medicamentos .....	37
6.3	Prevalência das Anomalias de desenvolvimento.....	45
6.3.1	Relacionadas à exposição materna ao álcool.....	45
6.3.2	Relacionadas à exposição materna ao tabaco .....	46
6.3.3	Relacionadas à exposição materna a medicamentos.....	46
6.4	Fatores socioeconômicos vivenciados pelas gestantes e sua relação com exposição a fatores ambientais .....	47
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	49
	ANEXO .....	51

## 1. INTRODUÇÃO

A gravidez representa um processo de mudança marcante na vida da mulher. Nessa fase, as mulheres necessitam ter maior cautela com as substâncias às quais ficam expostas, pois há riscos delas ocasionarem alterações morfológicas significativas e irreversíveis que podem afetar o desenvolvimento fetal (FREIRE; PADILHA; SAUNDERS, 2009).

As malformações congênitas representam atualmente uma importante causa de mortalidade infantil em diversos países. Esse fator constitui um indicador chave na avaliação da situação de saúde da população. Entre os possíveis causadores dessas malformações, considerou-se a exposição a agentes químicos e/ou farmacêuticos, como drogas ilícitas, medicamentos, álcool e tabaco (FRANÇA *et al.*, 2017).

Os países em desenvolvimento, inclusive o Brasil, possuem características que potencializam a ocorrência dos riscos teratogênicos. Entre estas características, destacam-se a venda irrestrita de medicamentos em farmácias, do tabaco em estabelecimentos comerciais, além do consumo imprudente do álcool. O uso dessas substâncias deve ser, portanto minimizado e, se possível, zerado em mulheres no período gestacional uma vez que não há um consenso sob quais são as quantidades em que o consumo dessas substâncias representa risco e insegurança (SCHÜLER-FACCINI, *et al.*, 2002).

Ainda são escassos no Brasil estudos que avaliam os riscos teratogênicos potenciais aos quais a nossa população possa estar exposta. Portanto, este trabalho tem a intenção de discutir sobre algumas exposições ambientais que ocasionam anomalias de desenvolvimento e seus danos relacionados ao potencial teratogênico. Para tal, serão avaliados três grupos de substâncias: álcool, tabaco e medicamentos. O consumo das mesmas será avaliado quanto a uma possível associação a fatores sociais e econômicos apresentados pelas gestantes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Discorrer sobre a frequência e os riscos associados ao consumo de tabaco, álcool e medicamentos por mulheres durante o período gestacional.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Discorrer sobre a frequência com que ocorrem anomalias de desenvolvimento vinculadas à exposição materna ao álcool, tabaco e medicamentos.
- Relatar o consumo de tais substâncias aos principais efeitos observados.
- Discutir possíveis relações entre o consumo dessas substâncias e fatores sociais e econômicos apresentados pelas gestantes.
- Prevalência de anomalias congênitas relacionadas à exposição materna ao álcool, tabaco e medicamentos.

### 3. JUSTIFICATIVA

A gestação é o período na qual a exposição à determinada substância envolve dois organismos. Os efeitos observados irão depender do fármaco, da paciente, do período gestacional, da frequência e da dose total (ROCHA *et al.*, 2013). Sendo assim, o uso de fármacos e substâncias psicoativas, durante o período gestacional pode causar sérias alterações ao feto. Alguns exemplos de alterações foram descritos por FREIRE; PADILHA; SAUNDERS, 2009, página 336.

“O uso de substâncias nocivas à saúde no período gravídico-puerperal, como drogas lícitas e ilícitas, deve ser investigado e desestimulado, pois crescimento fetal restrito, aborto, parto prematuro, deficiências cognitivas no concepto, entre outros, podem estar associados ao uso e abuso dessas substâncias.”

Existem diversas substâncias teratogênicas às quais uma mulher grávida pode estar exposta. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, as populações apresentam características sociais, políticas e econômicas muito particulares. Nesses países, estudos têm demonstrado que o uso de medicamentos, álcool e tabaco durante a gestação é cada vez mais frequente. De acordo com o Ministério da Saúde, o uso de álcool e/ou cigarro pelas gestantes deve ser rigorosamente desencorajado, considerando que não se tem conhecimento dos níveis seguros de consumo de tais substâncias durante o período gestacional (SCHÜLER-FACCINI *et al.*, 2002; ROCHA *et al.*, 2013; BRASIL, 2006).

Dessa forma, existe a necessidade de se aprofundar no assunto para dar suporte integral as gestantes uma vez que o uso abusivo dessas substâncias pelas mesmas vem aumentando nos últimos anos.

## 4. REVISÃO LITERATURA

### 4.1 Diagnóstico de gravidez

A gravidez é um período de grandes mudanças para a mulher, para seu (sua) parceiro (a) e toda a família. São vivências intensas e por vezes sentimentos contraditórios, momentos de dúvidas e de ansiedade. Pode ser considerada então como uma fase marcada por um estado de tensão, devido à expectativa das grandes transformações que estão pra acontecer, principalmente para a mulher que passa, então, a se ver e ser vista de maneira diferenciada, formando-se um novo papel: o de ser mãe. (BRASIL, 2016).

O diagnóstico de gravidez é baseado em dados clínicos (história e exame físico) e testes laboratoriais. A avaliação clínica de sinais e sintomas, apesar de menos sensível e específica que testes laboratoriais, fornece informações iniciais a respeito do grau de probabilidade de tratar-se realmente de uma gravidez. Em geral a mulher que está grávida apresenta sintomas, tais como: náuseas e vômitos, alterações mamárias (aumento do volume e da sensibilidade), alterações urinárias (polaciúria e nictúria), fadiga, tonturas, distensão abdominal e constipação, e mais tardiamente, aumento do volume abdominal (QUEROZ, 2012).

Para as mulheres que se encaixam nesses critérios e que estão com atraso menstrual deve ser solicitado o teste imunológico de gravidez. Se o resultado vier positivo, significa que a mulher está grávida e, desse modo, ela já pode dar início ao acompanhamento pré-natal. Caso o resultado do exame seja negativo, é necessário repetir o exame após 15 dias. E se mesmo assim o exame persistir no resultado negativo é preciso investigar causas ginecológicas (BRASIL, 2000).

O diagnóstico laboratorial baseia-se na detecção de HCG (Gonadotrofina Cariônica Humana) urinário ou sérico. Ambos têm alta sensibilidade, mas testes urinários são menos sensíveis do que os séricos. A HCG é uma glicoproteína composta por duas subunidades  $\alpha$  (muito semelhante às subunidades  $\alpha$  do LH, TSH e FSH) e  $\beta$  (detectada nos testes de gravidez). É produzida na circulação materna poucos dias após a implantação trofoblástica, podendo ser detectada no exame de sangue ou na urina em 8 a 10 dias após a concepção, permitindo o diagnóstico precoce da gestação (SHIELDS, 2017).

## 4.2 Estágios do desenvolvimento fetal

A gravidez é caracterizada pelo período de crescimento e desenvolvimento de um ou mais embriões no interior do útero. É um processo biológico altamente complexo, sincrônico e especializado, e trata-se de uma condição para a sobrevivência da vida humana, sendo imprescindível para a renovação das gerações. Representa o período de formação de um novo ser e estende-se por um ciclo de aproximadamente quarenta semanas (COUTINHO *et al.*, 2014).

De acordo com Haywood L. Brown (2016), embora a gestação envolva um processo contínuo, ela é dividida em três períodos de três meses (Quadro 1), chamados de trimestres (semanas 0 a 12, 13 a 24 e 25 ao parto). Os acontecimentos que envolvem a fecundação até 12ª semana de gestação compreendem o período da organogênese, no qual se completa a formação dos diferentes aparelhos e sistemas do feto. Nessa fase é importante evitar a exposição a agentes químicos e físicos, e iniciar a suplementação vitamínica, em especial com ácido fólico, objetivando a prevenção de malformação do tubo neural (FEBRASGO, 2014).

Do segundo trimestre até o final da gestação ocorre o período de reserva proteica. O feto faz uma reserva que lhe fornece um crescimento e um desenvolvimento adequados. Por isso, deve-se oferecer à gestante complemento proteico e suplementação de ferro (FEBRASGO, 2014).

**Quadro 1:** Estágios de desenvolvimento fetal.

Eventos	Semana	Eventos	Semana	Eventos	Semana
Ocorre a última menstruação da mulher antes da fertilização.	0	O sexo do feto pode ser identificado. O feto consegue ouvir.	14ª	O feto está ativo, mudando de posição com frequência.	25ª
A fertilização ocorre. O óvulo fertilizado (zigoto) começa a se desenvolver e forma uma esfera oca de células chamada de blastocisto.	2ª	Os dedos do feto conseguem segurar. O feto se move vigorosamente e a mãe pode senti-lo. O corpo do feto começa a ganhar peso conforme a gordura se deposita sob a pele. Surgem cabelos e pelos.	16ª	Os pulmões continuam a amadurecer.	25ª
O blastocisto se implanta na parede do útero. A bolsa amniótica começa a se formar.	3ª	A placenta está totalmente formada.	20ª	A cabeça do feto se move para a posição do parto.	25ª
A área que se tornará o cérebro e a medula espinhal (tubo neural) começa a se desenvolver.	5ª	O feto tem chance de sobreviver fora do útero. A mulher começa a ganhar peso mais rapidamente.	24ª	Em média, o feto tem 50cm de comprimento e pesa aprox. 3 Kg. O abdômen aumentado da mulher faz o umbigo saltar.	25ª

O coração e os principais vasos sanguíneos estão se desenvolvendo. Os batimentos cardíacos podem ser vistos na ultrassonografia.	6 <sup>a</sup>	-	-	Parto.	37 <sup>a</sup> -42 <sup>a</sup>
Surgem os inícios de braços e das pernas.	7 <sup>a</sup>	-	-	-	-
Os ossos e os músculos se formam. O rosto e o pescoço se desenvolvem. As ondas cerebrais podem ser detectadas. O esqueleto se forma. Os dedos das mãos e pés estão totalmente definidos.	9 <sup>a</sup>	-	-	-	-
Os rins começam a funcionar. Quase todos os órgãos estão totalmente formados. O feto pode se mover e responder ao toque (quando cutucado através do abdômen da mulher). A mulher ganhou algum peso e seu abdômen pode estar levemente maior.	10 <sup>a</sup>	-	-	-	-

Fonte: BROW, 2016.

### 4.3 Assistência Pré-natal

A gestação, embora seja um fenômeno fisiológico que na maior parte dos casos tem seu desenvolvimento sem intercorrências, necessita de cuidados especiais através da assistência pré-natal. Assim que a mulher comprova sua gravidez, é extremamente importante que ela inicie o acompanhamento pré-natal com um médico de sua confiança. Esse acompanhamento terá um conjunto de medidas de natureza médica, social, psicológica e de cuidados gerais que visa propiciar à mulher gestante o andamento saudável da gravidez (FREITAS *et al.*, 2011).

A realização do pré-natal representa papel fundamental em termos de prevenção e/ou detecção precoce de doenças, tem como objetivo principal acolher e acompanhar a mulher durante toda gestação e é importante tanto para a saúde da mãe, quanto para a saúde do bebê (VALE *et al.*, 2017).

Uma atenção pré-natal e puerperal de qualidade e humanizada é fundamental para a saúde materna e neonatal e, para sua humanização e qualificação. O Ministério da Saúde estabeleceu um manual técnico que indica os procedimentos mínimos a serem realizados pelas mulheres durante o período gestacional e estabelece estratégias para a melhoria da

qualidade na atenção humanizada. Assim, objetiva diminuir as taxas de morbimortalidade materna e perinatal e promover o aumento do acesso ao pré-natal. Esse manual recomenda também o número mínimo de seis consultas para uma gestação a termo, preferencialmente, uma no primeiro trimestre, duas no segundo trimestre e três no último trimestre da gestação e a realização de alguns procedimentos básicos, que incluem exames clínico-obstétricos, laboratoriais, entre outros (BRASIL, 2006).

Após a primeira consulta e as orientações iniciais, os retornos devem obedecer à padronização apresentada no Quadro 2 (FEBRASGO, 2014). Além disso, é importante identificar se a mulher apresenta gestação de alto ou baixo risco, permitindo que a equipe de saúde gere, recomende e forneça cuidados à saúde de maneira diferenciada e específica para gestantes de maior risco. Em gestações de baixo risco, um número inferior de consultas pode não alterar os resultados perinatais (FREITAS *et al.*, 2011).

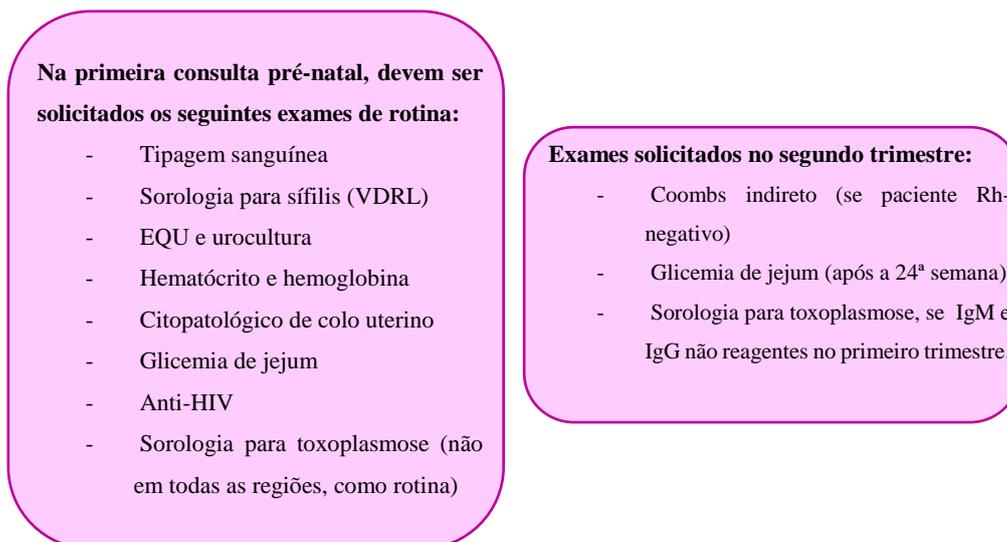
**Quadro 2:** Intervalo de consultas pré-natais.

<b>Consulta</b>	<b>Intervalo</b>
Primeira Consulta	O mais precoce possível
Retorno da primeira consulta	Assim que os exames estiverem prontos
Até 34 semanas	Mensais
Até 36 semanas	Quinzenais
Até o parto	Semanais

**Fonte:** FEBRASGO, 2014.

Além das consultas, exames laboratoriais (Figura 1) devem ser solicitados rotineiramente, a fim de implementar as atividades de normatização do controle pré-natal dirigido às gestantes de baixo risco. É necessário dispor de um instrumento que permita identificá-las. Para muito dessa prática consegue-se constatar a presença ou ausência de fatores de risco. (BRASIL 2006).

**Figura 1:** Exames laboratoriais solicitados às gestantes por período de gestação.



**Fonte:** FREITAS, 2011.

De acordo com o Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento (PHPN), também são recomendadas algumas intervenções qualitativas para melhor adequação pré-natal. Tais ações englobam orientações sobre amamentação, imunização, alimentação suplementar, entre outras (BRASIL, 2002).

A assistência pré-natal que conta com uma boa orientação dos profissionais da saúde é uma essencial ferramenta para acabar com alguns mitos surgidos na gestação. A qualidade do pré-natal está relacionada ao comparecimento das gestantes às consultas, ações educativas e principalmente à capacitação dos profissionais que as atendem (SILVA *et al.*, 2015).

Nesse âmbito, com o objetivo de prevenir doenças e promover o crescimento e o desenvolvimento neonatal, uma das prioridades do atual modelo de saúde são o cuidado e a atenção integral às gestantes (DIAS, 2014).

#### **4.4 Alterações fisiológicas no corpo feminino durante a gestação**

Desde o princípio da gravidez o corpo feminino sofre diversas modificações. Dentre as alterações gestacionais, destacam-se as mudanças anatômicas, fisiológicas, bioquímicas e emocionais. Essas modificações no organismo materno são atribuídas aos hormônios da gravidez e à pressão mecânica devido ao aumento do útero e de outros tecidos. As adaptações a essas alterações fazem-se necessárias para permitir que o

embrião e depois o feto, tenham um desenvolvimento dentro dos padrões de normalidade (CAMACHO *et al.*, 2010).

Em alguns casos, essas alterações geram sintomas desagradáveis para a gestante e, conseqüentemente, muitas queixas no pré-natal (Quadro 3). É fundamental que essas alterações sejam analisadas e reconhecidas pelo profissional da saúde, a fim de que ele possa diferenciar alterações patológicas das fisiológicas (QUEROZ, 2012).

**Quadro 3:** Alterações fisiológicas da gestação.

<i>Local</i>	<i>Sintoma</i>	<i>Fisiopatologia</i>	<i>Manejo</i>
Pele e Anexos	Estrias	Ruptura de fibras elásticas da pele	Não há tratamento específico
	Linha Nigra	Hiperpigmentação cutânea na linha média do abdômen	Não há tratamento específico. Costuma desaparecer pós-parto.
Sistema músculo esquelético	Dores lombares	Mudança no eixo gravitacional do corpo, relaxamento ligamentar e fadiga muscular.	Melhora sintomática com medidas gerais (repouso relativo, alongamentos, calor local, analgésicos, postura adequada). Evitar uso de saltos.
	Dores hipogástricas	Pressão do útero sobre a musculatura abdominal, pelve e bexiga, associada ao relaxamento ligamentar.	Melhora sintomática com repouso. É importante diferenciar de contrações uterinas.
	Cãibras	Causa desconhecida. Ocorre em 30% das gestações mais à noite. Associada a presença de varizes	Repouso, aumento da ingestão hídrica e de cálcio.
Sistema Digestivo	Náuseas e Vômitos	Matinais, não persistem além do 2º trimestre. Relacionados a fatores hormonais (HCG) e psicogênicos	Tranquilização, eventualmente medicação antiemética. Afastar hiperêmese gravídica e causas secundárias nos casos refratários.
	Sialorreia	Pode acompanhar náuseas no 1º trimestre.	Não há tratamento específico.
	Pirose	Compressão gástrica pelo útero, aumento do refluxo gastresofágico.	Fracionamento das refeições. Uso de cabeceira elevada. Evitar a posição supina após as refeições e a ingestão de alimentos agravantes. Uso de substâncias antiácidas nos casos refratários
	Constipação	Redução da motilidade intestinal, pela ação hormonal e pela compressão exercida pelo útero sobre as porções terminais do intestino	Aumento da ingestão hídrica e de fibras alimentares.
Sistema Circulatório	Síncope e tonturas	Hipotensão ou hipoglicemia.	Repouso, alimentação adequada
	Varizes e edema em membros inferiores	Compressão venosa pelo útero gravídico, dificultando o retorno venoso.	Elevação de membros inferiores e uso de meias elásticas

Sistema Genito urinário	Hemorroidas	Compressão do útero sobre o plexo hemorroidário mais sintomáticas na presença de constipação.	Normalização do hábito intestinal com fibras e hidratação adequadas. Uso de banhos de assento e anestésicos locais. Regridem após o parto.
	Polaciúria	Compressão do útero sobre bexiga, com redução da capacidade vesical	Afastar infecção urinária
	Leucorreia	Aumentos das secreções vaginais por ação hormonal. Secreção esbranquiçada, sem irritação da mucosa vulvar e vaginal.	Afastar Vaginite.

Fonte: FREITAS *et al.*, 2011.

#### 4.5 Riscos Gestacionais

A gravidez não é doença contudo, pode apresentar falhas do seu desenvolvimento normal decorrentes de entidades a ela relacionadas ou ocorrer concomitantemente com doenças em geral (BRASIL, 2010).

Durante o período pré-concepcional, alguns fatores de risco para a gestação, seja para a mãe ou para o feto, podem ser identificados e muitas vezes corrigidos. Uma avaliação de risco pré-concepcional deve considerar (FEBRASCO, 2013):

- Avaliação pessoal de risco: História pessoal e familiar, exame clínico e rastreamento laboratorial.
- Prevenção: Planejamento familiar; nutrição, suplementos, controle do peso e exercícios; vacinação.
- Riscos individuais: Doenças crônicas; uso de medicamentos; abuso de substâncias, exposição ambiental.

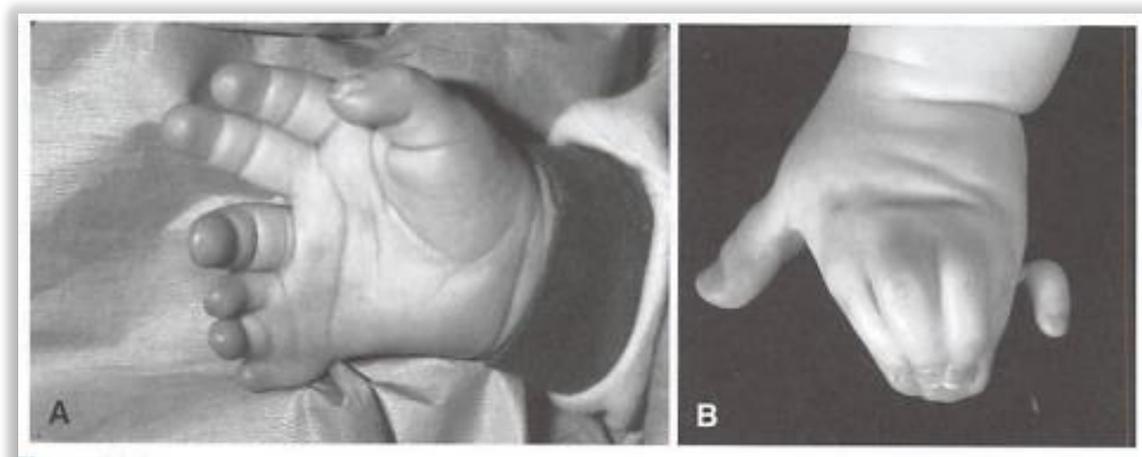
Uma gravidez normal, sem intercorrências, requer uma gestante saudável do ponto de vista físico, emocional e ambiental. Nesse sentido, caso ela tenha contato com os fatores determinantes do risco gestacional há reais chances do feto desenvolver anomalias de desenvolvimento (BRASIL, 2006).

Um defeito congênito, também chamado de anomalia congênita, refere-se a uma alteração de origem genética e/ou ambiental ocorrida durante o período embrionário ou fetal. Na maioria das vezes ocorre nos três primeiros meses de gestação (CAMARGO, 2010).

Os médicos geneticistas dividem as anormalidades congênitas em três categorias principais: malformações, deformações e disrupções (Figura 2 e Figura 3). As

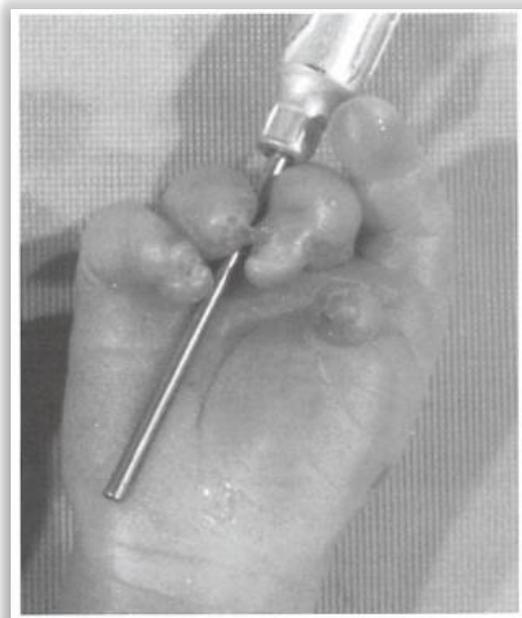
malformações são caracterizadas por defeitos morfológicos em um órgão, parte dele ou de uma região do corpo resultante de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal. Ao contrário das malformações, as deformações são causadas por fatores extrínsecos, que afetam o feto fisicamente durante o desenvolvimento, tais como aparência, forma ou posição anormal de uma parte de corpo resultante de forças mecânicas. As disrupções, a terceira categoria de defeitos congênitos, resultam da destruição de tecido fetal normal insubstituível. O tratamento das disrupções é mais complicado que as deformações, por envolver a perda real de tecido normal (NUSSBAUM, *et al.*, 2008).

**Figura 2:** Anomalias Congênitas: Malformações de polidactilia e sindactilia. A, Polidactilia insercional. B, Polidactilia



**Fonte:** NUSSBAUM, R. L.; MCINESS R. R.; WILLARD H. F, 2008.

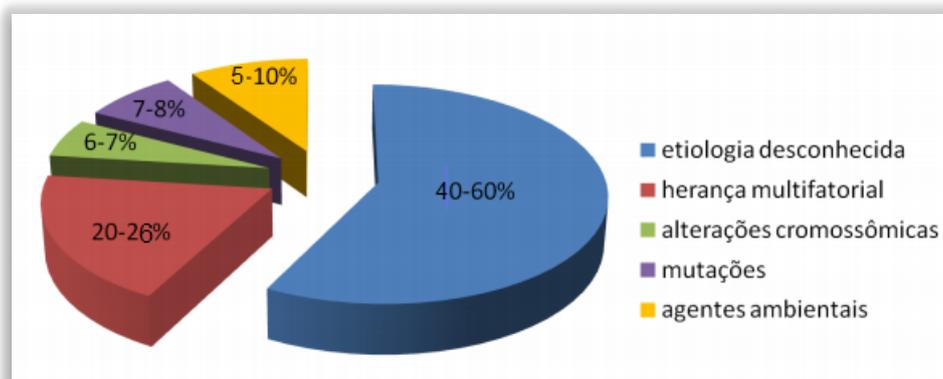
**Figura 3:** Anomalias Congênitas: Disrupção do desenvolvimento do membro associada a bandas amnióticas.



**Fonte:** NUSSBAUM, R. L.; MCINESS R. R.; WILLARD H. F, 2008.

Vários fatores podem estar relacionados à ocorrência de anomalias de desenvolvimento (Figura 4). Cerca de 40 a 65% dessas anomalias são de origem desconhecida, de 20 a 26% são relacionadas a causas hereditárias e a anormalidades cromossômicas e de 5 a 10% são referentes a doenças maternas, como diabetes e infecções ou ao uso de drogas ou contato materno com agentes químicos e físicos, os chamados fatores ambientais (FANTIN, 2017).

**Figura 4:** Principais causas das anomalias congênitas humanas.



**Fonte:** Adaptada. NUSSBAUM, R. L.; MCINESS R. R.; WILLARD H. F, 2008.

Diante do apresentado, é evidente a importância da atenção pré-natal como fator essencial para prevenção a eventos adversos sobre a saúde obstétrica, possibilitando a identificação e o manuseio clínico sobre potenciais fatores de risco para a saúde das mães e de seus bebês. Dessa forma, a realização inadequada ou a não realização dessa assistência tem sido relacionada a maiores índices de morbimortalidade materna e neonatal (NUNES, 2016).

## 5. METODOLOGIA

O trabalho foi realizado por meio de revisão da literatura do tipo exploratória, fundamentada em livros, dissertações e artigos publicados em sites e revistas científicas no período entre 2002 e 2019. Esse modelo de revisão tem como objetivo levantar, reunir, avaliar criticamente e sintetizar os resultados de diversos estudos primários.

Durante a pesquisa utilizaram-se palavras-chave como: gestação, gravidez, anomalias de desenvolvimento, exposição materna, álcool, tabaco, medicamento, riscos teratogênicos, países em desenvolvimento *gestation, gestational anomaly, alcohol, tobacco, medicines, Brazil*. As buscas foram realizadas nos idiomas português e inglês visando obter melhor representatividade de dados.

Os bancos de dados utilizados para busca foram SciELO, PubMed, LILACS e Google Acadêmico. A partir dessas buscas, foram selecionados e incluídos os trabalhos que abordam os riscos associados ao consumo de álcool, tabaco e medicamentos por mulheres no período gestacional publicados nos últimos quinze anos, e, em seguida foi avaliado a frequência com que ocorrem as anomalias de desenvolvimento.

Artigos que se tratassem de editoriais, cartas ao editor e resumos foram excluídos, assim como os estudos que estavam fora do período de 2003 a 2018.

Posteriormente foi feito um levantamento das principais classes de medicamentos utilizados pelas gestantes e sua categoria de risco conforme o enquadramento desenvolvido pela *Food and Drug Administration (FDA)*.

Uma vez estabelecidos os riscos, frequência e levantamento dos dados foi realizada uma correlação entre o consumo de tais substâncias e os principais efeitos observados.

Por fim, foi realizada uma discussão estabelecendo as possíveis relações entre o consumo de álcool, tabaco e medicamentos e fatores sociais e econômicos apresentados pelas gestantes.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 Ocorrência de anomalias de desenvolvimento

Toda condição que ocorre na vida intrauterina e que possa ser evidenciada ao nascimento ou mais tarde na vida, sendo ou não de origem genética, é conhecida como congênita. Anomalias ou defeitos congênitos são alterações do desenvolvimento embrionário ou fetal presentes ao nascimento possuindo causas genéticas, ambientais ou desconhecidas (MENDES *et al.*, 2018).

A deficiência pode se manifestar e ser detectada no pré-natal, no parto ou em algum outro momento da vida do indivíduo, podendo ser classificada como maior ou menor. As anomalias maiores resultam em consideráveis defeitos anatômicos, funcionais ou estéticos, podendo levar a óbito, enquanto as menores, normalmente sem importância médica ou estética, levam a fenótipos que se sobrepõem aos normais (RODRIGUES *et al.*, 2014).

Segundo a Organização Pan Americana de Saúde – OPAS (2016), as anomalias congênitas são a segunda principal causa de morte em recém-nascidos e crianças menores de cinco anos nas Américas — em primeiro lugar está a prematuridade. Estima-se que 1 em cada 33 bebês nasce com um defeito congênito no mundo. Apesar de nem todos serem fatais, muitas crianças que sobrevivem têm maior risco de apresentarem deficiências em longo prazo e requerem serviços de saúde, e outros serviços de apoio, para melhorar sua qualidade de vida.

Com a diminuição da mortalidade infantil por doenças respiratórias, parasitárias e infecciosas, houve um crescimento da participação relativa das anomalias congênitas nas mortes infantis, pois, à medida que as outras causas de morte são controladas, eles assumem um papel proporcionalmente maior (NICOLA *et al.*, 2010).

No Brasil, o Ministério da Saúde implantou o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) em 1990, com o objetivo de reunir informações epidemiológicas referentes aos nascimentos informados em todo território nacional. Sua implantação ocorreu considerando a existência de falhas no ponto de vista quantitativo (cobertura) no registro de nascidos vivos. Decorreu de forma lenta e gradual em todas as unidades da Federação e, em muitos municípios, já apresenta um número de registros maior do que o publicado pelo IBGE, com base nos dados de Cartório de Registro Civil (DATASUS, 2019).

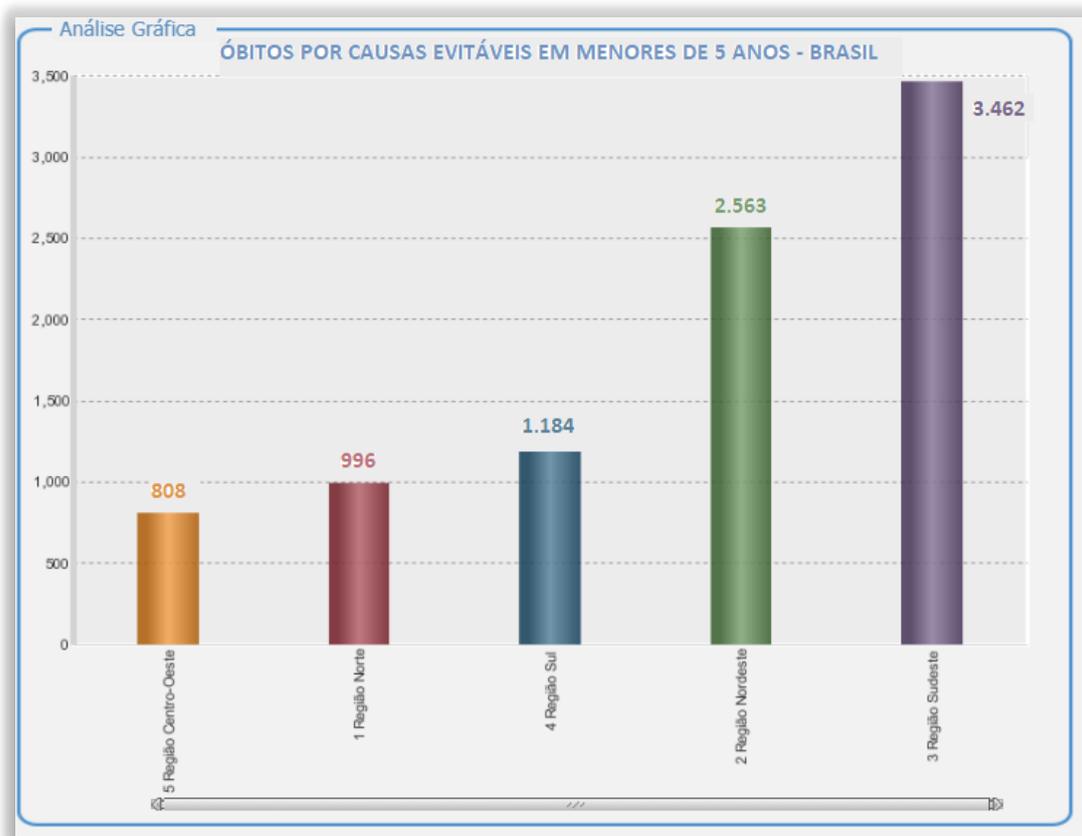
A partir de 1999, devido à escassez de dados oficiais no Brasil referentes aos defeitos congênitos, houve a necessidade do aperfeiçoamento dos sistemas de informação já existentes. Tornou-se possível, pelo SINASC, o relato dessas informações por meio da introdução do campo de número 34 "*Detectada alguma malformação congênita e/ou anomalia cromossômica?*", específico para o registro de tais condições. Diante de resposta positiva, o defeito deve ser descrito e codificado segundo a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). A partir de então, todos os diagnósticos de anomalias congênitas descritas puderam ser codificados e digitados no SINASC (SILVA *et al.*, 2018).

A mortalidade em crianças menores de cinco anos constitui um indicador chave na avaliação da situação de saúde da população. O acompanhamento das taxas de mortalidade na infância representa uma oportunidade para o desenvolvimento de estratégias preventivas direcionadas à redução do risco por meio de políticas públicas relacionadas à saúde das crianças (FRANÇA *et al.*, 2017).

As anomalias congênitas já ocupam o primeiro posto entre as causas de morte em quase metade dos estados (regiões Sul, Centro-Oeste e Sudeste — com exceção de Minas Gerais e Goiás) (FRANÇA *et al.*, 2017). De acordo com o DATASUS (2019), no ano de 2017, o número de óbitos, por malformação congênita e/ou anomalia cromossômica, em menores de 5 anos no Brasil, foi de 9.013 ocorrências. A região sudeste lidera esse cenário com 3.462 ocorrências e a região centro-oeste apresentou o menor número de ocorrências, com 808 casos (Figura 5).

A Região Sudeste tem alcançado avanços expressivos na redução da mortalidade infantil, mas, por ser a região mais populosa, detém o maior número absoluto de óbitos notificados no SIM em 2017 (38,41%), comparada às demais regiões do Brasil. São escassos os estudos na Região Sudeste sobre a mortalidade na infância por causas evitáveis, pelo SUS (SALTARELLI *et al.*, 2019).

**Figura 5:** Óbitos por causas evitáveis em menores de 5 anos, por região – Brasil 2017.



**Fonte:** MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM, 2017.

Este sistema de informação possui características singulares, das quais poucos países no mundo dispõem, tais como: cobertura nacional, sistema eletrônico de envio de dados e disponibilidade de informação desagregada, ou seja, pode-se pesquisar dados de acordo com a região que se deseja. No entanto, a qualidade dos dados sobre estas não foi avaliada de maneira abrangente, visto que as informações geradas ainda apresentam limitações para seu uso. Alguns estudos avaliaram o grau de completude em determinados municípios ou hospitais e os resultados mostraram uma melhora no nível de preenchimento nas pesquisas mais recentes (LUQUETTI; KOIFMAN, 2010).

## 6.2 Fatores ambientais relacionados às anomalias do desenvolvimento

Defeitos congênitos causados por fatores ambientais ocorrem quando a anomalia não é causada por alterações herdadas pelos genes ou cromossomos. Os agentes ambientais responsáveis pelas anomalias congênitas são também chamados de agentes teratogênicos. A definição de um agente teratogênico baseia-se em qualquer substância,

organismo, agente físico ou estado de deficiência que, durante a vida embrionária ou fetal, gera uma alteração estrutural ou funcional na prole (NAGAI, 2017).

Estima-se que um ser humano possa estar exposto a aproximadamente 5 milhões de diferentes substâncias químicas; dessas, cerca de 1.500 foram testadas em animais e pouco mais de 30 são comprovadamente teratogênicas no homem. Esse baixo número se deve às dificuldades de investigação de teratogenicidade nos humanos. A raridade na maioria das anomalias congênitas torna difícil a rápida identificação de um novo teratôgeno. Essa dificuldade aumenta se a quantidade de mulheres grávidas expostas ao agente for pequena e se o agente possuir baixa teratogenicidade, isto é, apenas uma pequena porcentagem dos embriões ou fetos expostos apresentam dano clínico (FREITAS *et al.*, 2011).

Entre os principais fatores de exposição ambiental na gestação relacionados a defeitos congênitos podemos evidenciar: exposição à radiação; infecções no período gestacional; exposição a agentes químicos e/ou farmacêuticos como drogas ilícitas, medicamentos, álcool e tabaco; influências hormonais; deficiências nutricionais; influências mecânicas; e influências imunológicas (MORAES, 2016).

### **6.2.1 Exposição Materna ao Álcool**

O álcool ou etanol na forma de bebida é uma droga lícita para consumo, sendo encontrada em todo o mundo. Em muitos países é possível adquirir a bebida sem dificuldades, sendo esta de fácil acesso. Há séculos, homens e mulheres bebem em diferentes ocasiões, por diferentes motivos: festividades, liturgias, comemorações. Essa substância é considerada uma droga psicotrópica, pois atua no sistema nervoso central (SNC), provocando mudanças no comportamento de quem o consome além de, potencialmente estar relacionada ao desenvolvimento de dependência (NEVES; TEIXEIRA; FERREIRA, 2015).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 10% das populações dos centros urbanos de todo o mundo consomem abusivamente substâncias psicoativas, dentre elas o álcool, independentemente da idade, sexo, nível de instrução e poder aquisitivo (OMS, 2001).

O álcool atua como um depressor de muitas ações no SNC e seus efeitos sobre este são dose-dependentes. O etanol afeta diversos neurotransmissores do cérebro entre eles o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato. O GABA é o principal

neurotransmissor inibitório do SNC e evidências científicas sugerem que o uso do álcool, nos estágios iniciais, potencializa os efeitos do GABA, aumentando os efeitos inibitórios. Porém, com o passar do tempo, o uso crônico do álcool reduz o número de receptores GABA por um processo de “*down regulation*”. Isso explicaria o efeito de tolerância, ou seja, o fato dos utilizadores necessitarem de doses maiores de álcool para obter os mesmos sintomas anteriores obtidos com doses menores. Já o glutamato é o neurotransmissor excitatório mais importante do cérebro humano, tendo um papel crítico na memória e cognição. O álcool é capaz de alterar a função sináptica do glutamato no cérebro reduzindo a neurotransmissão glutaminérgica excitatória (ZALESKI *et al.*, 2019).

Outros neurotransmissores também são estimulados diretamente pelo consumo do álcool, como a serotonina e endorfinas, que parecem contribuir para os sintomas de bem-estar presentes na intoxicação alcóolica (ZALESKI *et al.*, 2019).

A prevalência do alcoolismo entre mulheres ainda é consideravelmente menor que a encontrada entre os homens, cerca de 33%. Ainda assim, o consumo abusivo e/ou a dependência do álcool trazem, notoriamente, inúmeras repercussões negativas sobre a saúde física, psíquica e a vida social da mulher. As mulheres têm maior biodisponibilidade ao álcool do que os homens, devido à maior absorção da droga, e também pela maior proporção de gordura corpórea, menor quantidade de água total no organismo e menor atividade da enzima álcool-desidrogenase (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Aproximadamente 55% das mulheres adultas grávidas consomem bebidas alcoólicas, dentre as quais 6% são classificadas como alcoolistas. O consumo de álcool por gestantes representa uma grande ameaça ao feto. O álcool ingerido pela gestante atravessa a barreira placentária e, conseqüentemente, o feto recebe as mesmas concentrações de álcool que a mãe. Porém, a exposição fetal é maior, uma vez que o metabolismo e a eliminação da substância pelo feto são prolongados, fazendo com que o líquido amniótico se apresente impregnado de álcool não modificado e acetaldeído, ocasionado pela falta de enzimas em quantidade suficiente para degradação destas substâncias (MESQUITA; SEGRE, 2010).

O etanol, sob a forma de bebidas, é o fator mais relevante de retardo mental nos filhos de mães alcoolistas e o principal responsável por teratogênias no mundo ocidental. Os efeitos no feto em desenvolvimento podem se apresentar em uma gama muito ampla, desde alterações sutis até malformações graves (SOUZA; ROSS, 2015).

As complicações pré-natais geradas pelo consumo abusivo de álcool trazem maiores riscos de anomalias físicas e dismorfismo no primeiro trimestre, aumento de

casos de aborto espontâneo no segundo trimestre e ainda pode gerar riscos relacionados ao parto como infecções, deslocamento prematuro de placenta, hipertonia uterina, trabalho de parto prematuro e líquido amniótico meconial (FABBRI, 2002).

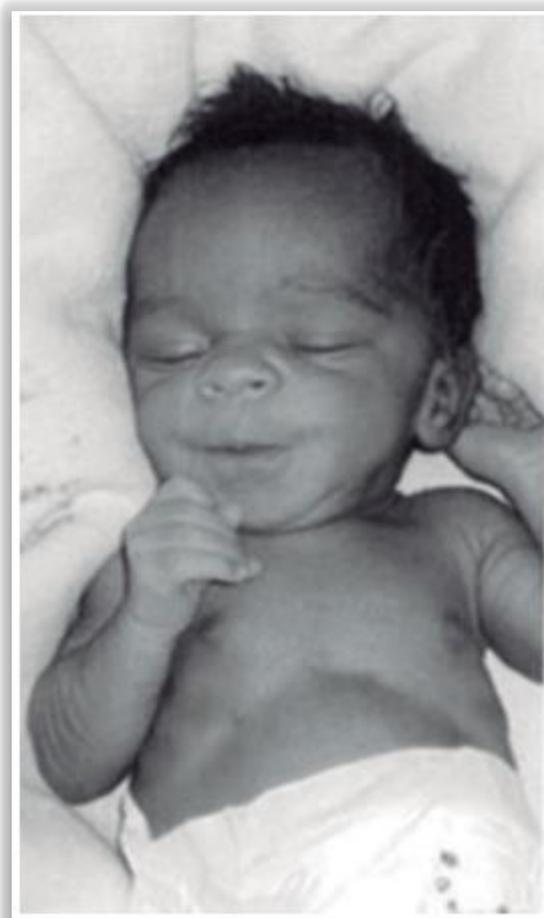
Grande parte das alterações provocadas pelo consumo de álcool pela gestante estão relacionadas ao desenvolvimento da Síndrome Alcoólica Fetal (SAF), que é considerada uma das doenças com maior comprometimento neuropsiquiátrico em bebês (SEGRE, 2010). Há um risco de aproximadamente 6% de mulheres alcoolistas gerarem uma criança portadora de SAF (FREIRE; PADILHA; SAUNDERS, 2009). Essa doença é uma condição irreversível cujas características são definidas por anomalias craniofaciais típicas, deficiência de crescimento intra e extrauterino, disfunções do sistema nervoso central (abrangendo anormalidades neurológicas, alterações no comportamento, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor e déficit intelectual) além de várias malformações relacionadas, principalmente cardíacas, oculares, renais e de coluna vertebral. Esses achados são mostrados no Quadro 4 e na Figura 6 (BAPTISTA, et al., 2017).

**Quadro 4:** Características da SAF associadas à exposição intrauterina ao álcool.

<b>Características encontradas nas crianças expostas ao álcool no útero</b>
<b>Anomalias faciais</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• fissura palpebral pequena</li><li>• ptose palpebral</li><li>• hemiface achatada</li><li>• nariz antevertido</li><li>• filtro liso</li><li>• lábio superior fino</li></ul>
<b>Restrição de crescimento</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• baixo peso ao nascer</li><li>• restrição de crescimento apesar da nutrição adequada</li><li>• baixo peso relativo à altura</li></ul>
<b>Alterações de desenvolvimento do SNC</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• microcefalia</li><li>• anormalidades estruturais do cérebro incluindo agenesia do corpo caloso e hipoplasia cerebelar</li><li>• outros sinais neurológicos como dificuldades motoras finas, perda da audição sensoneural, incoordenação da deambulação e dificuldade da coordenação olho-mão</li></ul>
<b>Anormalidades comportamentais inexplicáveis</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• incapacidade de leitura</li><li>• fraco desempenho escolar</li><li>• dificuldade de controle dos impulsos</li><li>• problemas com a percepção social</li><li>• dificuldade de linguagem</li><li>• raciocínio abstrato pobre</li><li>• habilidades prejudicadas</li><li>• dificuldades de memória e de julgamento</li></ul>
<b>Defeitos congênitos</b> Incluídos mas não específicos: <ul style="list-style-type: none"><li>• defeitos cardíacos</li><li>• deformidades do esqueleto e dos membros</li><li>• anomalias anatômicas renais</li><li>• alterações oftalmológicas</li><li>• perda do ouvido</li><li>• fenda labial ou do palato</li></ul>

Fonte: SEGRE, 2010.

**Figura 6:** Recém-nascido portador de SAF completa – borda do lábio superior fina, filtro nasal ausente, narinas antevertidas, implantação baixa de orelhas.



**Fonte:** Sociedade de Pediatria de São Paulo, 2017.

Crianças que possuem desordens fetais ocasionadas pelo álcool precisam de diagnósticos e intervenções precoces. O diagnóstico de SAF é mais fácil dos dois aos onze anos, uma vez que as dismorfias faciais tornam-se mais evidentes e a disfunção típica do SNC emerge clinicamente. As intervenções são, contudo, paliativas, e devem ter caráter multidisciplinar, envolvendo clínicos, psiquiatras, psicólogos, educadores e irão se estender por toda a vida do indivíduo. É importante enfatizar que essas intervenções também devem envolver os pais ou os cuidadores dessas crianças (MESQUITA; SEGRE, 2009).

A prevenção é a única maneira que se dispõe para evitar essas anomalias e somente pode ser feita com a abstinência de álcool durante a gestação. Não há consenso sobre qual a quantidade segura de álcool que possa ser ingerida durante a gestação. Nesse sentido, a recomendação dos serviços nacionais de saúde de vários países é de informar as mulheres para interromper completamente o consumo de álcool durante toda a

gravidez. No Brasil, o Ministério da Saúde sugere que os profissionais de saúde informem as gestantes sobre o risco da associação de álcool e recomenda que elas abdicuem do uso nos três primeiros meses gestacionais (BAPTISTA, *et al.*, 2017).

### 6.2.2 Exposição materna ao tabaco

O hábito de fumar foi inserido na sociedade com a chegada da Revolução Industrial e teve seu ápice com o fim das Grandes Guerras. Os cigarros se popularizaram inicialmente entre os homens e somente após a década de 50, tornou-se comum entre as mulheres (UTAGAWA *et al.*, 2007).

O tabagismo é o ato de se consumir cigarros ou outros produtos que contenham tabaco, cujo o princípio ativo seja a nicotina. No mercado mundial há uma variedade de produtos derivados de tabaco podendo ser consumidos de várias formas: fumado/inalado (cigarro, cachimbo, charuto, cigarro de bali ou *Kreteks* ou cigarro de cravo, cigarro de palha, cigarrilha, bidis, *narguillê*), aspirado (rapé), mascado (fumo-de-rolô, *snuff*) ou absorvido pela mucosa oral (*snus*). Independente da forma de uso, todos contém nicotina, causam dependência física, psicológica e comportamental (semelhante ao que ocorre com o uso de outras drogas como álcool, cocaína e heroína) e aumentam o risco de contrair doenças crônicas não transmissíveis (INCA, 2018).

Segundo a OMS, o tabagismo é uma das principais causas evitáveis de mortes em todo mundo. É reconhecido como uma doença endêmica e estima-se que, durante o século XX, cem milhões de pessoas faleceram devido ao seu consumo, sendo o hábito de fumar responsável por 12% da mortalidade adulta mundial (OPAS, 2019).

A fumaça do cigarro possui aproximadamente 4.720 substâncias tóxicas diferentes, sendo constituído pela fase particulada e pela fase gasosa. A fase particulada contém nicotina e alcatrão e a fase gasosa é composta por monóxido de carbono, amônia, formaldeído, acetaldeído, cetonas, acroleína, entre outros. Essas substâncias tóxicas, atuam sobre os vários órgãos e sistemas, e são comprovadamente cancerígenas, sendo as principais (INCA, 2018 <sup>A</sup>):

- Nicotina – Uma das substâncias presentes no tabaco com maior potencial para dependência. No SNC, as ações da nicotina são mediadas por receptores nicotínicos e distribuídos por todo o cérebro e coluna vertebral. Os receptores nicotínicos periféricos estão em gânglios autonômicos, na suprarrenal, nos nervos sensitivos e na musculatura esquelética. Cada cigarro contém 7-9 mg de nicotina,

dos quais estima-se que aproximadamente 1 mg seja absorvido pelo fumante. É rapidamente absorvida pelos pulmões e sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente duas horas. Sua metabolização ocorre principalmente no fígado e apenas 5% da nicotina são excretados em sua forma original pelos rins (MARQUES et al., 2001);

- Benzopireno – o BaP é um hidrocarboneto policíclico aromático considerado como um potente agente carcinogênico, além de embriotóxico e teratogênico. Essa substância é liberada na combustão existente no papel que envolve o fumo, sendo encontrado na fumaça do cigarro. Após ser absorvido é biotransformado no fígado (CARUSO; ALABURDA, 2008);
- Substâncias Radioativas – polônio 210 (a presença de polônio em cigarros é conhecida desde o início dos anos 60. Contida no fumo, pode derivar do ar ou da absorção pelas raízes do vegetal. Estudo demonstrou que mais de 70% do polônio presente no cigarro desloca-se para o tecido pulmonar, ocasionando câncer de pulmão em fumantes) e Carbono 14 (o teor médio de carbono no tabaco é de 39,81% e no papel do cigarro é de 31,02%) (AFONSO, 2010; SANQUETTA *et al.*, 2015);
- Agrotóxicos – utilizado na agricultura como inseticida. o DDT (diclorodifeniltricloroetano) é uma mistura de isômeros. Reconhecido como um poluente orgânico persistente. Sua substância química bioacumula em organismos através da cadeia alimentar (SALDANHA *et al.*, 2013);
- Solvente – Benzeno (proveniente da pirólise do ácido málico, um dos ingredientes do tabaco, sendo adicionado como flavorizante. A fumaça de um cigarro possui a concentração média de 55 µg de benzeno. A forte exposição ao benzeno induz o aparecimento de leucemia (MENEZES et al., 2008);
- Metais Pesados – chumbo, cromo e cádmio (os níveis desses elementos, encontrados na fumaça do cigarro, são relativamente pequenos, mas devido à exposição crônica são considerados potencialmente perigosos e tóxicos por suas propriedades redox ativas. A FDA relaciona estes elementos como prováveis agentes intoxicantes respiratórios, cancerígenos e mutagênicos (SILVA et al., 2016);
- Níquel e arsênio – o níquel é utilizado em vários processos industriais é considerado um composto toxico bioacumulativo, já o arsênio é utilizado como

pesticida durante a fabricação do tabaco. Exposições a níveis altos dessas substâncias favorecem o aparecimento de cânceres (ZAMBONI, 2002).

Os indivíduos que possuem o vício de fumar possuem grandes chances de adquirir diversas doenças, a maioria delas relacionadas ao sistema cardiopulmonar, como infarto agudo do miocárdio, bronquite crônica e enfisema pulmonar. O tabaco é responsável por 90% dos casos de câncer de pulmão e por 30% das mortes decorrentes de outros tipos de câncer (boca, laringe, faringe, esôfago, estômago, pâncreas, fígado, rim, bexiga, colo de útero e leucemia) (LOPES *et al.*, 2015).

O tabagismo afeta também as pessoas que não fumam. Os indivíduos que convivem com fumantes e inalam a fumaça de derivados do tabaco em ambientes fechados são conhecidos como fumantes passivos. Pesquisas mostram que o tabagismo passivo é estimado como a terceira maior causa de morte evitável do mundo, perdendo apenas para o tabagismo ativo e o consumo abusivo de álcool. Quanto maior o tempo em que o não fumante fica exposto à poluição tabagística ambiental, maior chance de desenvolver doenças. Essas pessoas tem um risco 30% maior de desenvolverem câncer de pulmão e um risco 25% maior de desenvolverem doenças cardiovasculares, dentre outras enfermidades (SILVA, 2012).

Devido à sua composição química, os efeitos do cigarro são comprovadamente maléficos durante o período gestacional. O tabagismo nesse período tem consequências que vão além dos danos à saúde materna. Os males sobre a saúde fetal são tantos, que pode-se dizer que o feto é um verdadeiro fumante ativo (LEOPÉRCIO; GICLIOTTI, 2004).

A dependência de nicotina durante a gravidez é um fator de risco para a mãe e para o feto, um único cigarro fumado por uma gestante é capaz de acelerar em poucos minutos, os batimentos cardíacos fetais, devido ao efeito da nicotina sobre o aparelho cardiovascular do feto (LIPINSKI *et al.*, 2017).

O monóxido de carbono e a nicotina do tabaco ocasionam maiores intercorrências durante o parto, a gestante tem o dobro de chances de gerar um bebê de baixo peso e baixa estatura, comparando-se com a gestante que não fuma. Tais problemas devem-se, principalmente, aos efeitos dessas substâncias exercidos sobre o feto, após a absorção pelo organismo materno. Quando a mãe é fumante, durante o aleitamento, a criança recebe nicotina através do leite, podendo ocorrer intoxicação (agitação, vômitos, diarreia e taquicardia), principalmente naquelas que consomem vinte ou mais cigarros por dia (LIPINSKI *et al.*, 2017).

Um estudo publicado por pesquisadores da Universidade de Durham, na Inglaterra, apresentou os efeitos nocivos do tabagismo durante a gravidez, podendo ser refletidos nos movimentos faciais dos bebês em gestação. Foram feitas 80 ecografias com imagens 4D de 20 fetos para avaliar movimentos sutis na boca e no toque. Observou-se que os padrões de movimento facial fetal diferem significativamente entre os fetos de mães que fumaram em comparação com as de mães que não fumam (Figura 7). Os pesquisadores sugeriram que tal fato pode ter ocorrido em decorrência do sistema nervoso central fetal, que não se desenvolveu na mesma proporção e da mesma maneira que nos fetos de mães que não fumaram durante a gravidez. Esses resultados apontam para o fato de que a exposição à nicotina por si só tem um efeito sobre o desenvolvimento fetal, além dos efeitos de estresse e depressão (REISLAND *et al.*, 2015).

**Figura 7:** Imagens 4D demonstram uma série de movimentos de dois fetos de 32 semanas de uma mãe fumante (linha de cima) e de uma mãe não fumante (linha de baixo).



**Fonte:** REISLAND *et al.*, 2015.

Aproximadamente 80% das mulheres que possuem o hábito de fumar continuam durante sua gestação. Especial atenção deve ser dada a essas gestantes, visto que o fumo é responsável por causar fetos pequenos para a idade gestacional e baixo peso ao nascer, partos prematuros e mortes perinatais. Estudos mostram que a associação do tabaco com a gestação pode contribuir para a síndrome da morte súbita do bebê e provocar alterações no desenvolvimento do sistema nervoso fetal. Além disso, há o aumento da incidência de anomalias congênitas como fenda palatina e microcefalia (FREIRE; PADILHA; SAUNDERS; 2009).

A Síndrome de Morte Súbita do Lactente é definida como a morte de bebês que ocorre subitamente e permanece inexplicada após investigação detalhada. Constitui importante causa de mortalidade infantil pós-neonatal e ocorre principalmente nos

lactentes com menos de 6 meses de idade (90% dos casos), com pico entre 2 e 4 meses. Uma das hipóteses existentes para o aparecimento dessa síndrome, visto que as razões são multifatoriais, é que a exposição da medula adrenal do feto ao cigarro por um longo período acarrete na perda da capacidade de resposta a hipóxia (UTAGAWA *et al.*, 2007).

Os efeitos nocivos do tabagismo são bastante sutis e mais difíceis de serem identificados se comparado às drogas ilícitas, por esse motivo, o uso recreativo durante a gestação pode nos mostrar uma atividade despercebida, trazendo consequências tanto durante a gravidez quanto na lactação (LEOPÉRCIO; GICLIOTTI, 2004).

O grande ganho à saúde da mãe, do feto e da criança, e o grande incentivo materno que a gravidez por si promove justificam a prática de esforços especiais para a interrupção do tabagismo na gestação (LEOPÉRCIO; GICLIOTTI, 2004).

### **6.2.3 Exposição materna a medicamentos**

A partir da tragédia da talidomida, no início da década de 1960, o interesse pelo conhecimento, a prevenção e o tratamento das anomalias de desenvolvimento humano têm progredido, principalmente, quando se trata de medicamentos como agentes etiológicos dessas anomalias. Embora tenham acontecido outras tragédias induzidas pelo uso de medicamentos antes e depois dessa, nenhuma delas atingiu tantas vidas nem teve tamanho impacto sobre os organismos reguladores. Adicionalmente, este episódio é considerado como um dos mais importantes condicionantes do interesse atual da farmacologia, enfatizando os conceitos de eficácia, relação risco-benefício e custo-benefício (LANDO; QUEIROZ, 2018).

O uso de medicamentos durante a gestação é um acontecimento bastante frequente. Os motivos do uso incluem o tratamento de manifestações clínicas que são características da própria gravidez, doenças crônicas ou intercorrentes e automedicação (BRUM *et al.*, 2011).

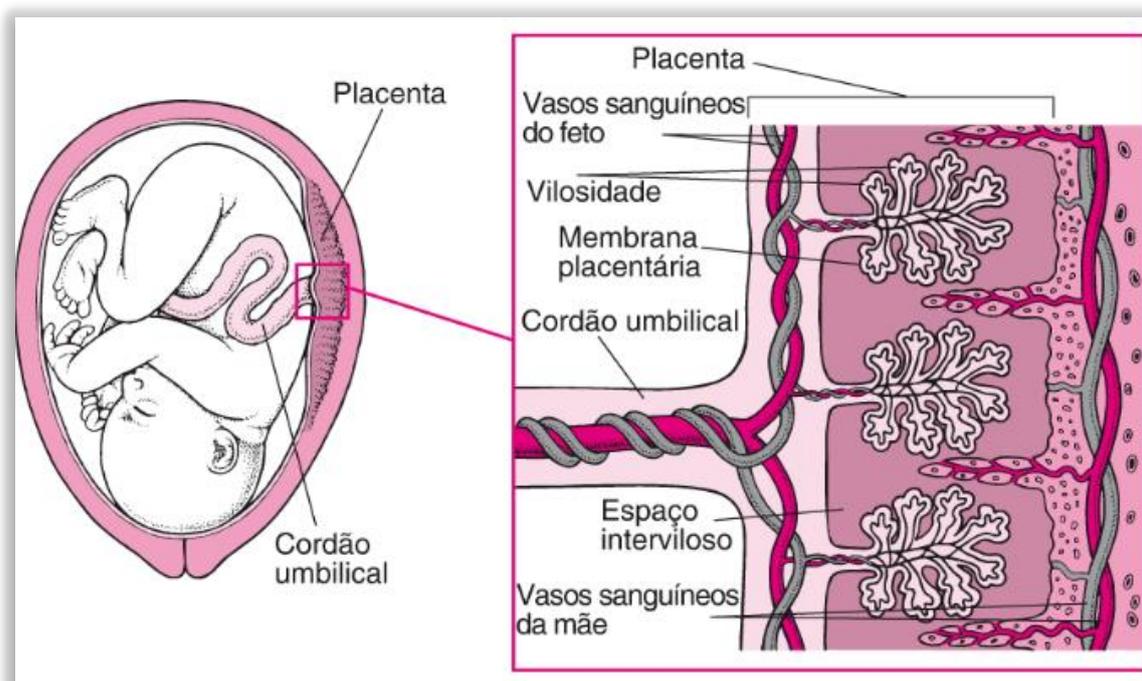
Na prática clínica, prescreve-se uma infinidade de medicamentos para diferentes condições clínicas. Esses fármacos muitas vezes apresentam chances de interagirem entre si e exercer influência sobre a gravidez. A possível relação do uso de fármacos durante a gravidez com o aparecimento de efeitos adversos sobre o embrião-feto gera um grande número de dúvidas. Dessa forma, a princípio, os medicamentos devem ser evitados durante esse período pelos potenciais riscos ao feto em desenvolvimento. (MEROLA; TERRA; COSTA, 2008).

Os medicamentos ingeridos pela gestante chegam ao feto sobretudo, através da placenta, o mesmo caminho percorrido pelo oxigênio e pelos nutrientes necessários para o crescimento e o desenvolvimento do feto. Por esse motivo, os medicamentos tomados durante o período gestacional podem afetar o feto de diversas maneiras (GUNATILAKE; PATIL, 2017):

- Podem agir diretamente sobre o feto, provocando danos, originando anomalias congênitas ou morte;
- Podem afetar a função da placenta, tornando os vasos sanguíneos estreitos (constricção), reduzindo assim o suprimento de oxigênio e nutrientes ao feto vindos da mãe. Às vezes, o resultado é um bebê com baixo peso e subdesenvolvido;
- Podem fazer com que os músculos do útero se contraíam com força, lesionando indiretamente o feto ao reduzir o fornecimento de sangue ou provocando trabalho de parto prematuro e parto prematuro; e
- Podem também afetar o feto indiretamente. Por exemplo, medicamentos que reduzem a pressão arterial da mãe podem reduzir o fluxo sanguíneo para a placenta, levando a uma consequente diminuição do suprimento de oxigênio e nutrientes ao feto.

A Figura 8 ilustra como os medicamentos ingeridos pelas gestantes podem atravessar a barreira placentária. Alguns dos vasos sanguíneos do feto estão contidos em pequenas projeções da placenta semelhantes a um fio de cabelo (vilosidades), que se expandem dentro da parede do útero. O sangue materno passa pelo espaço que rodeia as vilosidades (espaço intervilosos). Apenas uma fina membrana (membrana placentária) separa o sangue da mãe, no espaço intervilosos, do sangue do feto nas vilosidades. Os medicamentos no sangue materno podem atravessar esta membrana até chegar aos vasos sanguíneos das vilosidades, podendo atravessar o cordão umbilical alcançando o feto (GUNATILAKE; PATIL, 2017).

**Figura 8:** Como os medicamentos atravessam a placenta.



Fonte: GUNATILAKE; PATIL, 2017.

Além das condições apresentadas, o modo pelo qual um medicamento acomete o feto também irá depender do estágio da gravidez, da concentração e dose do fármaco e da composição genética da mãe, pois isso irá afetar a quantidade de medicamento que estará ativo e disponível (Quadro 5). As taxas de exposição a medicamentos de risco durante a gravidez variam de acordo com o período gestacional analisado e a forma de coleta de dados adotada nas pesquisas, sendo estimada entre 28 e 96,9%. O primeiro trimestre de gestação é um período crítico para a exposição aos medicamentos devido à formação de basicamente todas as estruturas anatômicas e fisiológicas do feto, o que pode provocar malformações e aborto. Apesar disso, o uso de medicamentos não prescritos por gestantes é frequente, inclusive de medicamentos de risco segundo o FDA ou contraindicados segundo a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (MAIA; TREVISOL; GALATO, 2014).

**Quadro 5:** Duração e efeitos dos medicamentos durante a gestação.

Período de tempo	Possíveis efeitos do medicamento*	Status do feto
Dentro de 20 dias após a fertilização	Um efeito do tipo "tudo ou nada" (morte do feto ou nenhum efeito)	O feto é altamente resistente a defeitos congênitos.
3-8 semanas após a fertilização	Possivelmente nenhum efeito Um aborto espontâneo Deficiência congênita óbvia Deficiência permanente, mas sutil, que é observado apenas mais tarde durante a vida Um aumento do risco de <b>câncer infantil</b> , como pode resultar da administração à mãe de iodo radioativo (para tratar câncer da tireoide) ou utilizar uma substância radioativa durante um exame de imagem (como <b>exame por radionuclídeos</b> )	Os órgãos do feto estão em desenvolvimento, tornando-o especialmente vulnerável a defeitos congênitos.
2º e 3º trimestres	Mudanças no crescimento e na função de órgãos e tecidos formados normalmente Provavelmente não causa defeitos congênitos óbvios Os efeitos de longo prazo são desconhecidos	O desenvolvimento do órgão está concluído.
*Apenas certos medicamentos têm probabilidade de provocar efeitos nocivos.		

**Fonte:** GUNATILAKE; PATIL, 2017.

A ANVISA, por meio da Resolução nº 60, de 17 de dezembro de 2010, estabeleceu frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos. Essa resolução foi efetuada para dar assistência ao público, em especial às gestantes, sobre o uso de medicamentos durante a gestação. Nesta resolução foi implementada o enquadramento desenvolvido pela FDA em que os fármacos são categorizados de acordo com o risco de causar dano ao feto durante a gravidez, baseando-se em estudos em animais ou humanos. Os fármacos foram categorizados em 5 (cinco) categorias. São elas: Categoria de risco **A** – os fármacos não demonstram riscos para o feto. Categoria de risco **B** – pesquisas em animais não ofereceram riscos, mas não há estudos em mulheres grávidas. Categoria de risco **C** – estudos em animais revelaram riscos, e não há pesquisas em mulheres grávidas. Categoria de risco **D** – evidências positivas de risco fetal, mas os benefícios para a gestante podem justificar o risco do uso. Categoria de risco **X** – o fármaco causa anomalias fetais, está contraindicado na gravidez. E por fim temos a Categoria Não Classificada (**NC**) – quando não foi possível obter informações a respeito do medicamento em questão (Quadro 6) (BRASIL, 2010).

**Quadro 6:** Categoria de risco na gravidez conforme enquadramento desenvolvido pela FDA.

CATEGORIA	RISCOS
<b>A</b>	Os fármacos <b>não demonstram riscos</b> para o feto.
<b>B</b>	Pesquisas em animais não ofereceram riscos, mas não há estudos em mulheres grávidas.
<b>C</b>	Estudos em animais revelaram riscos, e não há pesquisas em mulheres grávidas.
<b>D</b>	Evidências positivas de <b>risco fetal</b> , mas os benefícios para a gestante podem justificar o risco do uso.
<b>X</b>	O fármaco causa anomalias fetais, está <b>contraindicado</b> na gravidez.
<b>NC</b>	Quando não foi possível obter informações a respeito do medicamento em questão

Fonte: BRASIL, 2010.

Normalmente, os profissionais de saúde seguem a conduta de prescrever algum medicamento à gestante somente se o benefício do uso justificar o potencial risco conhecido para o feto. Deve-se levar em consideração que de acordo com estudo, cerca de 80% das grávidas utilizam quatro ou mais fármacos durante a gestação (excluídas as vitaminas), que 65% usam medicamentos não prescritos por médicos, e que quando uma gestante consome um medicamento, dois pacientes estão sendo tratados (FEBRASGO, 2003).

A relação dos medicamentos essenciais na atenção pré-natal, ao parto e puerpério encontra-se no Anexo. Dentre as principais classes de medicamentos mais frequentemente utilizadas pelas gestantes, encontram-se os antianêmicos, analgésicos, anti-inflamatórios, antieméticos, antibióticos, anti-hipertensivos, ansiolíticos e antidepressivos (BRASIL, 2005).

Os principais medicamentos teratogênicos, suas principais consequências clínicas para o feto, diagnósticos e possíveis tratamentos e avaliações são listados abaixo (FREITAS, 2011; BRIGGS, FREEMAN 2001):

- **Anticonvulsivantes:** Aproximadamente 0,3% a 0,5% de todos bebês nascidos são de mães que têm epilepsia. Essa é a condição neurológica crônica mais encontrada nas gestantes. O quadro clínico causado pelos medicamentos, bem como o risco teratogênico, varia conforme o anticonvulsivante. Os anticonvulsivantes mais utilizados são a hidantoína, fenobarbital, ácido valproico,

carbamazepina, lamotrigina. O medicamento antiepiléptico de escolha será o mais apropriado para o tipo de crise com menores efeitos adversos. Recomenda-se a monoterapia para o tratamento de gestantes com epilepsia, lamotrigina e carbamazepina (tanto pela eficácia quanto pelo menor risco teratogênico). As mulheres que se encontrarem nessas condições e planejam engravidar deverão ter um acompanhamento constante no pré-natal, além da complementação de ácido fólico, vitamina K e da monitoração das crises. Existe consenso atualmente de que mais de 90% das mulheres recebendo tratamento adequado terão filhos normais (HIRAMA *et al.*, 2008);

- **Anticoagulantes cumarínicos:** O uso de anticoagulantes durante a gestação está indicado às pacientes que apresentam suspeita ou diagnóstico de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilação atrial crônica e dilatação atrial. Os cumarínicos são considerados drogas teratogênicas quando utilizados no primeiro trimestre da gestação, podendo ser uma alternativa quando utilizada entre a 13<sup>a</sup> e 36<sup>a</sup> semana de gestação. Ao longo de todo o período gestacional, a incidência de embriopatias ocorre entre 4% a 6% dos fetos e incluem hipoplasia ou agenesia do septo nasal, micrognatia, agenesiado corpo caloso e meningocele (SANTOS *et al.*, 2015);
- **Anti-inflamatórios inibidores da prostaglandina sintetase (ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, etc):** Fármacos bastante utilizados na prática clínica, os inibidores da prostaglandina sintase têm a propriedade de diminuir a atividade uterina e são utilizados como tocolíticos no trabalho de parto prematuro. Relatos de casos mostram disgenesia renal em recém-nascidos de mulheres usuárias. Não deve ser utilizado durante no terceiro trimestre da gestação por estarem associados ao fechamento prematuro do ducto arterioso e a hipertensão pulmonar (KUMMER; COELHO, 2005);
- **Captopril/enalapril: inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA):** Essas substâncias são atualmente consideradas teratógenos do 2<sup>o</sup> ao 3<sup>o</sup> trimestres da gestação. Pacientes tratadas com esses fármacos possuem maiores chances dos fetos apresentarem anúria, hipotensão neonatal, displasia renal e hipoplasia do crânio (SIQUEIRA *et al.*, 2011);

- **Carbonato de lítio:** é indicado no tratamento de episódios maníacos nos transtornos bipolares, no tratamento de indivíduos com transtornos bipolares, na prevenção da mania recorrente; prevenção da fase depressiva e tratamento de hiperatividade psicomotora. Fetos de mães expostas ao lítio no 1º trimestre da gestação possuem risco teratogênico de 10 a 20 vezes (0,05%-0,1%). Relatos de caso evidenciaram casos de toxicidade neonatal como distúrbios do ritmo cardíaco, anomalia de Ebstein (hipoplasia do ventrículo direito e implantação baixa da válvula tricúspide), dificuldade respiratória, cianose, diabetes insipidus nefrogênico, disfunção da tireóide, hipoglicemia, hipotonia, letargia, hiperbilirrubinemia e bebês grandes para idade gestacional. O lítio ainda é considerado o medicamento mais seguro para uso na gestação. Para minimizar os riscos de toxicidade materna a dose de lítio deve ser reduzida em 30% a 50% duas semanas antes do parto (BLAYA et al., 2005);
- **Inibidores seletivos da recaptação da serotonina – ISRS:** A depressão é um dos problemas clínicos mais relevantes entre as mulheres grávidas com frequência estimada de 10-20%. Os medicamentos mais comumente prescritos são a fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, fluvoxamina e o citalopram. Os ISRS utilizados no terceiro trimestre causam uma série de efeitos adversos, especialmente nos sistemas nervoso e respiratório em neonatos expostos a ISRS no final da gestação. Alguns desses efeitos são causados por um efeito farmacológico direto sobre a regulação da respiração e sobre a atividade parassimpática dos recém-nascidos. Os recém-nascidos expostos a ISRS nos primeiros anos de vida apresentaram maiores tremores, alterações do padrão de sono e menor ritmicidade na variabilidade da frequência cardíaca em relação a recém-nascidos não expostos. Recomenda-se estar sempre atento para a relação risco-benefício no manejo das grávidas, a fim de evitar uma descompensação materna e um desfecho desfavorável para o recém-nascido (NOMURA; SILVA, 2007);
- **Misoprostol:** O uso do misoprostol está indicado nos casos de interrupção da gravidez (aborto legal). Se a gravidez continuar mesmo depois de usar Misoprostol, o risco do bebê ter malformações fetais é aumentado, tais como defeitos no crânio e anormalidades nos membros (o chamado Síndrome Mobius) (HAMODA et al., 2005);

- **Retinoides sistêmicos (isotretinoína, etretinato e acitretina):** Utilizados no tratamento da acne cística, psoríase e de outros distúrbios de queratinização. Atualmente esses congêneres da vitamina A são os mais potentes teratógenos em humanos conhecidos. Por ser altamente teratogênica, quando administrada no primeiro trimestre de gestação, podem ocasionar abortos espontâneos ou má formação do feto, sendo estes efeitos também observados quando a gestação ocorre dentro de quatro meses após o término do tratamento. Para as preparações em via oral, o risco estimado varia, mas está entre 30% a 40%, sendo que 80% dessas anomalias são do sistema nervoso, incluindo o retardo mental. Ao utilizar a isotretinoína, as mulheres devem esperar pelo menos dois meses após a suspensão do medicamento para engravidar. Para a acitretina, esse período pode ser mais longo, até três anos, caso a mulher faça uso de álcool durante o tratamento (DINIZ; LIMA; FILHO, 2002; FREITAS et al., 2011).

Nenhum medicamento é isento de toxicidade à mãe ou feto. Dessa maneira, há riscos teratogênicos, como abortamento, morte ou malformações congênitas. Assim, a automedicação ou a prescrição médica associada ao uso irracional na gravidez deve ser considerada um problema de saúde pública (BRUM *et al*, 2011).

Considerando que há diversas substâncias com potenciais riscos teratogênicos às gestantes, surgiu no Brasil o serviço SIAT (Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos). Esse sistema é um serviço especializado que tem o intuito de gerar informações técnicas a médicos, grávidas e pesquisadores em geral. Sua fundação ocorreu em 1990, no Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, vinculado ao departamento de Genética da UFRGS. Mediado por serviço telefônico, fax ou email gratuito, fornece informações sobre riscos reprodutivos relacionados à exposição de mulheres grávidas a agentes químicos, físicos e biológicos. Atua também na investigação da teratogenicidade de agentes ambientais pelo seguimento e observação do resultado de todas essas gestações. Hoje em dia há sistemas similares em outras capitais do país (SCHÜLER-FACCINI *et al*, 2002).

Nos 17 anos de funcionamento, o SIAT atendeu mais de 7.300 consultas feitas, principalmente, por médicos (45%) e pacientes (37%). Dessas, 64% são sobre gestações em andamento e 9% são pré-concepcionais. Aproximadamente 60% das consultas vêm do Rio Grande do Sul e 30% do restante do Brasil. Os motivos de consulta mais frequentes são em relação ao uso de medicamentos psiquiátricos, abortivos, antibióticos, medicamentos dermatológicos e estéticos, anti-inflamatórios, radiação de procedimentos

diagnósticos, além de exposições ao álcool e fumo e exposições paternas (PIETROBELI, *et al.*, 2008).

### **6.3 Prevalência das Anomalias de desenvolvimento**

#### **6.3.1 Relacionadas à exposição materna ao álcool**

Em países desenvolvidos, diversas localidades têm mostrado estudos que provam as altas taxas do consumo de álcool durante o período gestacional. Nesses países, as investigações apontam prevalências de 6,0% na Suécia, 10,2% nos Estados Unidos da América (EUA), 10,8% no Canadá, 40,0% na Austrália, 56,0% na Nova Zelândia e 75,0% na Inglaterra. Em contrapartida, nos países em desenvolvimento são encontrados poucos estudos. São observados altos índices do uso de álcool por grávidas na África do Sul (34,9%), Uruguai (63,1%) e Argentina (75,2%). No Brasil, uma pesquisa conduzida em 5.539 gestantes de ambulatórios de hospitais públicos de Manaus, Fortaleza, Salvador, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre estimou uma prevalência de uso de álcool durante a gestação de aproximadamente 34,4%. No entanto, calcula-se que um quarto das grávidas deste país faça uso esporádico de bebida alcoólica (GUIMARÃES *et al* 2018; FREIRE *et al.*, 2005; MORAIS; REICHENHEIM, 2007).

De acordo com estudo do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americano, de 2004, a prevalência média mundial da SAF é de 0,5-2 casos por 1000 nascidos vivos. Nos estudos abordados, crianças brasileiras apresentaram uma prevalência do diagnóstico de SAF compatível com a estimada pelo CDC. Estima-se que para cada criança com SAF existam três que não apresentam todas as suas características (MAY; GOSSAGE, 2001; MESQUITA; SEGRE, 2009).

O consumo de álcool pelas gestantes é comprovadamente um grave problema de Saúde Pública mundial, por prejudicar o feto não apenas causando danos físicos, mas também por apresentar acometimento dos aspectos comportamentais (MESQUITA; SEGRE, 2010). No Brasil, são poucos os estudos sobre a epidemiologia do uso de álcool durante o período gestacional, sendo a maioria, conduzidos na região sudeste do País. Além disso, faltam dados na literatura, especialmente no Brasil, sobre os fatores preditivos do uso de álcool na gravidez. A lacuna dessas informações torna-se distante a abrangência de melhores ações de prevenção e políticas públicas para o controle dessa substância na população (GUIMARÃES *et al*, 2018).

### **6.3.2 Relacionadas à exposição materna ao Tabaco**

No Brasil, a prevalência de tabagismo caiu de 35% para 16% de 1989 para 2006. Isso se deve não só ao fato de o Governo ter investido na luta contra o tabagismo como também em uma maior conscientização por parte da população com relação aos malefícios do cigarro (PEDRO FILHO *et al.*, 2011).

De acordo com estudo, a gestante que fuma apresenta mais intercorrências durante o parto e tem o dobro de chances (20%) de ter um bebê de baixo peso e baixa estatura, comparando-se com a gestante que não fuma. O fumo também é responsável por 8% dos partos prematuros e 5% de todas as mortes perinatais (LIPINSKI *et al.*, 2017; FREIRE; PADILHA; SAUNDERS; 2009).

Entre as gestantes orientadas nas consultas de pré-natal quanto aos benefícios obtidos com a interrupção do uso de tabaco, apenas uma em cinco se propôs a interromper o uso. Em contrapartida, os estudos que compararam grávidas aconselhadas (intervenções especiais de acolhimentos) com aquelas que não receberam aconselhamento mostraram um aumento de 10% na taxa de abstinência, ou seja, as grávidas suspenderam o uso do cigarro em decorrência dos benefícios apresentados (MARQUES *et al.*, 2001).

O trabalho de motivação para as grávidas permanecerem em abstinência deve estender-se ao longo do período pós-parto, devido ao alto índice de recaída nessa fase. É necessário oferecer total assistência a esta gestante para a mesma dar seguimento à sua recuperação da dependência. O emprego da terapia de reposição de nicotina só está indicado quando os riscos de continuar fumando forem maiores que o risco da reposição (MARQUES *et al.*, 2001).

### **6.3.3 Relacionadas à exposição materna a medicamentos**

As classes de fármacos mais comumente utilizadas pelas gestantes, determinadas em algumas pesquisas, incluem os antianêmicos (Sulfato Ferroso e Ácido Fólico: Categoria A), analgésicos não opioides (Paracetamol e Dipirona: Categoria B e D), antimicrobianos (Cefalexina, Ampicilina e Nistatina: Categoria B, C e C), os antiácidos (Hidróxido de Alumínio e Dimenidrinato: Categoria C e B), anti-hipertensivo (Metildopa: Categoria C) e antiespasmódicos (Hioscina e Escopolamina: Categoria B e C) (BRASIL, 2010; BRUM *et al.*, 2010; CARMO; NITRINI, 2004; MELO *et al.*, 2009).

A maioria dos medicamentos utilizados apresentaram a Categoria B e C, de acordo com o enquadramento FDA, revelando que o uso dos mesmos deve ser realizado de forma criteriosa ou contraindicada (BRASIL, 2010). Dentre os estudos observados, em média, cada grávida fez uso durante o período gestacional de 4 medicamentos (BRUM *et al.*, 2010). Pode-se concluir que a medicalização na gravidez é uma realidade. Não há como privar gestantes dos riscos da terapia medicamentosa a não ser pela interrupção total do uso de fármacos, o que seria inviável e irracional, pois como a maioria da população, a gestante está sujeita a vários fatores que podem gerar a necessidade de intervenção de medicamentos. Nesse cenário, propõe-se que profissionais da saúde tenham conhecimento dos medicamentos utilizados pelas gestantes, afim de praticar a assistência farmacêutica com o intuito de poupá-las da exposição a riscos desnecessários oferecidos por medicamentos pouco estudados, não indicados, mal prescritos e utilizados em excesso, promovendo sempre o uso racional de medicamentos (MELO *et al.*, 2009).

O Farmacêutico tem papel fundamental nesse processo, é o profissional que detém todo o conhecimento específico dos fármacos, podendo garantir às gestantes o auxílio necessário em relação ao risco-benefício da terapia medicamentosa. Além disso, o farmacêutico deve prestar a atenção farmacêutica, informando sobre o tratamento prescrito e sobre as questões de segurança em relação ao potencial teratogênico do uso dos medicamentos no período gestacional (SILVA, 2013).

#### **6.4 Fatores socioeconômicos vivenciados pelas gestantes e sua relação com exposição a fatores ambientais**

Os países em desenvolvimento, como o Brasil, apresentam populações que detêm características sociais, políticas e econômicas muito particulares para a compreensão de potenciais riscos teratogênicos aos quais uma mulher grávida possa estar exposta. Essas características incluem baixos níveis educacionais e econômicos, alta ocorrência de doenças infecciosas e carenciais, investimento limitado para saúde e pesquisa, prática frequente de automedicação, facilidade na obtenção de medicamentos que somente deveriam ser dispensados mediante prescrição médica e proibição legal do aborto. Além disso, pode-se incluir uma qualidade ambiental precária e até condições insalubres de trabalho (SCHÜLER-FACCINI, *et al.*, 2002).

Os perfis das gestantes incluídos e abordados neste trabalho são de mulheres jovens, com baixa escolaridade, que não exercem atividade remunerada, múltiparas, com

renda familiar de até um salário mínimo. Essa descrição mostra que essas mulheres que possuem maiores dificuldades de abandonar o fumo e de se abster do álcool. Por essas razões constata-se a importância de campanhas educativas de orientação (MESQUITA; SEGRE, 2009).

No Brasil, ainda são escassos os estudos visando aos riscos teratogênicos potenciais aos quais a população, como um todo, possa estar exposta. Um maior investimento em pesquisa seria importante para elucidar quais seriam as estratégias de prevenção. Além disso é necessário a implementação de políticas públicas e investimentos no âmbito da saúde para que essas mulheres grávidas possam ser melhor assistidas (SCHÜLER-FACCINI, et al., 2002).

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gestação e o puerpério são períodos da vida da mulher que precisam ser acompanhados com especial atenção, pois envolvem inúmeras alterações físicas, hormonais, psiquiátricas e de inserção social, que podem refletir diretamente na qualidade de vida da mulher. Nessa direção, afim de manter a integridade das condições de saúde da mãe e do bebe, é indispensável a realização do acompanhamento pré-natal das gestantes.

O cigarro e o álcool são drogas lícitas que fazem tão mal quanto as drogas ilícitas. É fundamental que toda a população, principalmente as gestantes, saibam que o tabagismo é uma doença caracterizada pela dependência à nicotina, cujos malefícios não atingem somente aos fumantes, mas, de forma ampla e danosa, atingem o feto, a sociedade como um todo e o meio ambiente. O consumo de álcool na gestação, assim como o tabaco, também é considerado um problema de saúde pública, provocando alterações intra e extrauterinas no feto, além do risco do desenvolvimento da SAF.

A Atenção Farmacêutica é uma prática privativa do profissional farmacêutico, ele se responsabiliza pelas necessidades dos pacientes voltadas ao tratamento medicamentoso mediante a detecção, prevenção e resolução de problemas relacionados ao medicamento, de forma continuada, sistematiza e documentada, em colaboração com o próprio paciente e com todos os outros profissionais da área da saúde.

O Farmacêutico possui atribuições importantes na promoção do uso racional de medicamentos, sendo imprescindível garantir a eficácia da farmacoterapia e realizar atividades ligadas à promoção a saúde, visando o bem-estar das gestantes e do feto. Nesse sentido, todas as mulheres grávidas devem evitar a automedicação e sempre que possível devem consultar o profissional farmacêutico, a bula dos medicamentos e o sistema SIAT.

É necessário que equipes multiprofissionais ofereçam assistência às mulheres durante todo o processo da gestação. É fundamental perguntar sobre o consumo diário de substâncias maléficas e problemas relacionados a elas; investigar o desejo do paciente em interromper o consumo dessas substâncias e, sempre que possível, aconselhar sobre a cessação do uso, oferecendo a gestante sua reflexão e opinião sobre o assunto, concedendo a elas o direito de escolha, afinal, a mudança é escolha do próprio indivíduo.

O modelo assistencial do país requer mudanças. É necessário substituir as práticas tradicionais de assistência, bem como prevenir o consumo exagerado de álcool, tabaco e medicamentos e o esclarecimento acerca dos fatores de risco, o compromisso e a

responsabilidade devem ser de todos. A construção de uma sociedade mais consciente sobre a necessidade de formar cidadãos mais saudáveis são deveres do Estado, das equipes multiprofissionais, da família e de toda a comunidade.

## ANEXO

Quadro 7: Relação de medicamentos essenciais na atenção pré-natal.

Relação de medicamentos essenciais na atenção pré-natal			
Nº	Medicamento	Uso	Apresentação RENAME
1	Ácido fólico	Anemia; prevenção de defeitos tubo neural e anemia megaloblástica	Cpr. 5mg
2	Sulfato ferroso	Prevenção e tratamento da anemia	Cpr. rev. 40mg Sol. oral 25mg/ml
3	Insulina	Diabetes	Sol. inj. 100U/ml
4	Fenobarbital	Epilepsia	Cpr. 100mg Gt. oral 40mg/ml Sol. inj. 100mg/ml
5	Carbamazepina	Epilepsia	Cpr. 200mg Xarope 20mg/ml
6	Fenitoína 250mg	Eclâmpsia; convulsões do RN	Cpr. 100mg Sus. oral 25mg/ml Sol. inj. 100mg/ml
7	Sulfato de magnésio a 50%	Eclâmpsia (convulsão e hipertensão arterial); hipomagnesemia do RN	Sol. inj. 500mg/ml
8	Gluconato de cálcio a 10%	Antídoto do sulfato de magnésio, em casos de parada respiratória; hipocalcemia do RN	Sol. inj. 0,45mEq por ml (10%)
9	Alfa-metildopa	Hipertensão arterial	Cpr. rev. 250mg
10	Pindolol	Hipertensão arterial	
11	Hidralazina 20mg	Hipertensão arterial	Sol. inj. 20mg/ml
12	Verapamil	Hipertensão arterial	Cpr. 40mg Cpr. 80mg
13	Betametasona	Trabalho de parto prematuro	

<b>14</b>	Dexametasona	Trabalho de parto prematuro; broncodisplasia do RN	Sol. inj. 2mg/ml Sol. inj. 4mg/ml
<b>15</b>	Ritodrina	Trabalho de parto prematuro	
<b>16</b>	Salbutamol	Trabalho de parto prematuro; asma	Xarope 0,4mg/ml Aerosol 100µg por dose Sol. inj. 500µg/ml Cpr. 2mg Sol. ina. 5mg/ml
	Terbutalina		
<b>17</b>	Metoclopramida	Hiperêmese	Cpr. 10mg Sol. oral 4mg/ml Sol. inj. 5mg/ml
<b>18</b>	Ampicilina	Infecção urinária; infecções do RN; abortamento infectado; septicemia; infecção puerperal; endocardite bacteriana	Pó para sol. inj. 1g Pó para sol. inj. 500mg Cpr. 500mg
<b>19</b>	Cefalosporina 1ª geração	Infecção urinária; bacteriúria	Cps. 500mg Sus. oral 50mg/ml
<b>20</b>	Nitrofurantoína	Infecção urinária; bacteriúria	Cpr. 100mg Sus. oral 5mg/ml
<b>21</b>	Espiramicina	Toxoplasmose	Cpr. rev. 500mg
<b>22</b>	Pirimetamina	Toxo; feto infectado	Cpr. 25mg
<b>23</b>	Sulfadiazina	Toxo; feto infectado	Cpr. 500mg
<b>24</b>	Ácido folínico	Toxo; feto infectado	Cpr. 15mg
<b>25</b>	Cloroquina base	Malária <i>vivax</i>	Cpr. 150mg
<b>26</b>	Dicloridrato de quinino	Malária <i>falciparum</i>	Cpr. 500mg Sol. inj. 300mg/ml
<b>27</b>	Clindamicina	Malária <i>falciparum</i> ; infecções do RN; vaginose bacteriana; abortamento infectado	Cps. 150mg Cps. 75mg Sol. inj. 150mg/ml
<b>28</b>	Rifampicina	Hanseníase; tuberculose	Cps. 300mg

<b>29</b>	Dapsona (DDS)	Hanseníase	Cpr. 50mg Cpr. 100mg
<b>30</b>	Clofazimina	Hanseníase	Cps. 50mg Cps. 100mg
<b>31</b>	Minociclina	Hanseníase	Cpr. 100mg
<b>32</b>	Ofloxacina	Hanseníase	Cpr. 400mg
<b>33</b>	Penicilina benzatina	Sífilis	Pó para sol. inj. 600.000UI e 1.200.000UI
<b>34</b>	Dipirona	Analgésico; antitérmico	Sol. oral 500mg/ml Sol. inj. 500mg/ml
<b>35</b>	Paracetamol	Analgésico; antitérmico	Cpr. 500mg Sol. oral 100mg/ml
<b>36</b>	Hioscina e butilescopolamina	Cólicas	Cpr. 10mg
<b>37</b>	Dimeticona e simeticona	Gases	
<b>38</b>	Hidróxido de alumínio e magnésio	Azia	Cpr. mastigável 200mg + 200mg Sus. oral 35,6mg + 37mg/ml
<b>39</b>	Metronidazol	Vaginites; infecção puerperal; septicemia; abortamento infectado; corioamnionite	Cpr. 250mg
<b>40</b>	Metronidazol (creme vag.)	Corrimentos; colpíte; abortamento infectado	Creme vag. 5%
<b>41</b>	Nistatina (creme vag.)	Corrimentos; colpíte	Creme vag. 25.000UI/g
<b>42</b>	Eritromicina	Antibioticoterapia	Cps. 500mg Cpr. rev. 500mg Sus. oral 25mg/ml
<b>43</b>	Bromocriptina	Hiperprolactinemia	
<b>44</b>	Hexahidro-benzoato de estradiol	Inibição da lactação	

45	Cabergolina	Inibição da lactação	Cpr. 0,5mg
46	Carbonato de cálcio	Deficiência de cálcio	
47	Aciclovir	Herpes simples	Cpr. 200mg Pó para sol. inj. 250mg
48	Isoniazida	Tuberculose	Cpr. 100mg
49	Prednisona	Lupus eritematoso sistêmico; asma	Cpr. 5mg Cpr. 20mg
50	Aminofilina	Asma + apnéia do RN; embolia pulmonar	Cpr. 100mg Sol. inj. 24mg/ml
51	Teofilina	Asma	Cpr. lib. len. 100mg e 200mg
52	Beclometasona Triancinolona Flunisolida	Asma	Aerosol 50µg/d Aerosol 250µg/d
53	Cromoglicatos	Asma	Aerosol 500µg/d
54	Hidrocortisona	Asma	Pó para sol. inj. 100 e 500mg
55	Metilprednisolona	Asma	Pó para sol. inj. 500mg
56	Fenoterol	Asma	Xarope 0,05mg/ml Xarope 5mmg/ml Gt. 5mg/ml Cpr. 2,5 mg Ina. 0,5mg/2ml Ina. 1,25mg/ml Aerosol 4mg/ml Aerosol 2mg/ml
57	Sulfametoxazol + trimetoprim	Quimioprofilaxia para <i>Pneumocistis carinii</i> ; antibioticoterapia	Cpr. 400 + 80mg Sol. inj. 80 + 16mg/ml Sus. oral 40 + 8mg/ml
58	Cefalosporina de 3ª geração (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona)	Antibioticoterapia; infecção urinária; septicemia	Pó para sol. inj. 500mg Pó para sol. inj. 1g Pó para sol. inj. 1g Pó para sol. inj. 250mg

## REFERÊNCIAS

AFONSO, C.J.; Polônio. **Química Nova Na Escola**. [s.l.], vol. 33, n. 2, p. 129-130. Maio, 2011.

BAPTISTA, F. H.; ROCHA, K.B.B.; MARTINELLI, J.L.; AVÓ, L.R.S.; FERREIRA, R.A.; GERMANO, C.M.R.; MELO, D.G. Prevalência e fatores associados ao consumo de álcool durante a gravidez. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant**, Recife, vol. 17, n. 2, p. 281-289, Apr./June 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico**. 5. Edição. Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual técnico** – Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - nº 60, de 17 de dezembro de 2010. Estabelece **Frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos**. D.O.U 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Área Técnica da Saúde da Mulher. **Caderneta da Gestante**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016..

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico**, Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico**. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. **Programa de Humanização do parto: humanização no pré-natal e nascimento**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K. **Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk**— Tenth edition, 2011.

BROWN, Haywood L. *Gestação Normal*. Manual MSD Versão Saúde para a Família, 2016. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/gesta%C3%A7%C3%A3o-normal/est%C3%A1gios-do-desenvolvimento-do-feto>> - Acessado em 10 de maio 2019.

BRUM, S. F. L.; PEREIRA, P.; FELICETTI, L.L.; SILVEIRA, R. D. Utilização de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde no município de Santa Rosa (RS, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva**, Canoas, vol. 16, n.5, p. 2435-2442, 2011.

CAMACHO, K. G; VARGENS, O. M. C.; PROGIANTE, J. M.; SPÍNDOLA, T. **Vivenciando repercussões e transformações de uma gestação: perspectivas de gestantes**. **Ciencia y Enfermeria**, Rio de Janeiro, vol. 16, n. 2, p. 115-125, 2010.

CAMARGO, A. M. **Defeitos congênitos e exposição a agrotóxicos no Brasil**. 2010. 63 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2010.

CARMO, A. T.; NITRINI, M. S. Prescrições de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n.4, p. 1004-1013, 2004.

CARUSO; M.S.F.; ALABURDA, J. Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos - benzo(a)pireno: uma revisão. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, São Paulo, vol. 67, n.1, p.1-27, 2008.

COUTINHO, E.C.; SILVA, C. B.; CHAVES, C.M.B.; NELAS, P. A. A. B.; PARREIRA, V. B. C.; DUARTE, J. C. **Gravidez e parto: O que muda no estilo de vida das mulheres que se tornam mães?**. **Rev Esc Enferm**, São Paulo, vol. 48, n. 2, p. 17-24, 2014.

DATASUS 2019 A. Disponível em:  
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/evital0uf.def> – Acessado em 02 de junho de 2019.

DATASUS 2019. Disponível em:  
<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060702> – Acessado em 29 de maio de 2019.

DIAS, R. A. **A importância do pré-natal na atenção básica**. 2014. 27f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) – Universidade Federal de Minas Gerais, Teófilo Otoni, 2014.

DINIZ, D.G.A.; LIMA, E.M.; FILHO, N.R.A. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Goiânia, vol. 38, n. 4, p. 415-430, out./dez., 2002.

FABBRI, C. E. **Desenvolvimento e validação de instrumento para rastreamento do uso nocivo de álcool durante a gravidez (T-ACE)**. 2002. 104 f. Dissertação (Mestrado em Saúde na Comunidade) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2002.

FANTIN, C.; SANTOS, M. L.; CARVALHO, L. B.; GOMES, N. M.; SOUZA, L. N.; SOUZA, G. B. Estudo das anomalias cromossômicas ocorridas em uma maternidade nos anos de 2010 A 2014. **Cogitare Enferm**, vol 22, n.1, p. 01-08, 2017.

FEBRASGO, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de perinatologia. São Paulo, p. 118, 2013.

FEBRASGO, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de assistência pré-natal. São Paulo, 2ª ed., 2014.

FEBRASGO, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Drogas na gravidez**. Manual de orientação. São Paulo, 180p., 2003.

Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services in coordination with National Task Force on Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effect. 2004 July.

FRANÇA, E. B.; LANKY, S.; REGO, M.A.S.; MALTA, D.C.; FRANÇA, J.S.; TEIXEIRA, R.; PORTO, D.; ALMEIDA, M.F.; SOUZA, M.F.M.; SZWARCOWALD, C.L.; MOONEY, M.; NAGHAVIL, M.; VASCONCELOS, A.M.N. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. **Rev Bras Epidemiol**, Belo Horizonte, vol. 20, suppl. 1, p. 46-60, Maio 2017.

FREIRE, K.; PADILHA, P. C.; SAUNDERS, C. Fatores associados ao uso de álcool e cigarro na gestação. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, vol. 31, n.7, p. 335-341, 2009.

FREIRE, T. M.; MACHADO, J.C; MELO, E.V.; MELO, D.G. Efeitos do consumo de bebida alcoólica sobre o feto. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, Rio de Janeiro, vol.27, n.7, p. 376-381, Jul. 2005.

FREITAS, F.; COSTA-MARTINS, S.H.; RAMOS, J.G.L; MAGALHÃES, A.J. **Rotinas em Obstetrícia**. 6ª Edição. Porto Alegre: Artmed, 2011.

GUIMARÃES, V. A.; FERNANDES, K.S; LUCESSE, R.; VERA, I.; MARTINS, B.C.T.; AMORIM, T.A.A.; GUIMARÃES, R.A. Prevalência e fatores associados ao uso de álcool durante a gestação em uma maternidade de Goiás, Brasil Central. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, vol.23, n.10, p. 3413-3420, Oct. 2018

GUNATILAKE, R.; PAIL, A. S. **Uso de medicamentos durante a gravidez**. Manual MSD Versão Saúde para a Família, 2017. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/uso-de-medicamentos-durante-a-gravidez/uso-de-medicamentos-durante-a-gravidez>> - Acessado em 02 de junho 2019.

HAMODA, H.; ASHOK, P.W.; FLETT, G.M.M.; TEMPLETON, A. A randomised controlled trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion up to 13 weeks of gestation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, UK, vol. 112, p. 1101-1108, August 2005.

HILL, M.A. **Embryology** *Embryonic Development*. 2019, June 25. Disponível em: [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Embryonic\\_Development](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Embryonic_Development). Acessado em 20 de junho de 2019.

HIRAMA, S.C.; DIAS B.C.S.; MATSUDO, E.T.; GANDOLFO, C.G.; GANDOLFO, C.G.; FERREIRA, B.C.G.; ALBURQUERQUE, M. Tratamento de Gestantes com Epilepsia: Papel dos Medicamentos Antiepilépticos Clássicos e Novo. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*, Mogi das Cruzes, vol.14, n.4, p. 184-192, 2008.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. **Tabagismo Passivo**. 29 de agosto de 2018 A. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/tabagismo/tabagismo-passivo>>. Acessado em: 29 de junho de 2019.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. **Tabagismo**. 24 de out. de 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tabagismo>>. Acessado em: 02 de junho de 2019.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. **Rev Bras Anesthesiol**. Recife, vol. 52, n.4, p. 498-512, 2002.

LANDO, G. A.; QUEIROZ, A. P. F. Damage to the health of the child: the case of thalidomide and the civil responsibility of the State. **ReonFacema**, Recife, vol.4, p. 1002-1010, 2018.

LEOPÉRCIO, W.; GIGLIOTTI, A. Tabagismo e suas peculiaridades durante a gestação: uma revisão crítica. **J. bras. Pneumol**, São Paulo, vol. 30, n. 2, p. 176-185, Mar./Apr. 2004.

LIPINSKI, A.; SILVA, A.O.; SOUZA, A.L.J.; COSTA, E.A.S.; SALTONARO, J.; GARCIA, L.S.E.; SILVA, S.G.; CORRAL, T.S. V Concurso de Redação Tabagismo. **Material de Apoio ao Docente**, Barretos, p. 1-16, 2017.

LOPES, N. M. C.; TSUNECHIRO, M.A.; PINA-OLIVEIRA, A.A.; CHIESA, A.M. Tabagismo entre gestantes atendidas em maternidade filantrópica do Município de São Paulo. **O Mundo da Saúde**. São Paulo, vol. 39, n. 1, p. 102-112, 2015.

LUQUETTI, D. V. L.; KOIFMAN, R. J. Qualidade da notificação de anomalias congênitas pelo Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC): estudo comparativo nos anos 2004 e 2007. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, vol.26, n.9, p.1756-1765, Set. 2010.

MAIA, T. L.; TREVISOL, F. S.; GALATO, D. Uso de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez: avaliação da segurança dos medicamentos e uso de ácido fólico e sulfato ferroso. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Tubarão, vol. 36, n. 12, p. 541-547, 2014.

MARQUES, A. C. P. R.; CAMPANA, A.; GIGLIOTTI, A.P.; LOURENÇO, A.T.C.; FERREIRA, M.P.; LARANJEIRA, R. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. *Rev Bras Psiquiatr*, [s.l.], vol. 23, n. 4, p. 200-215, 2001.

MAY, P.A.; GOSSAGE, J.P. Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome: a summary. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). 2001

MELO, S.C.C.S; PELLOSO, S.M.; CARVALHO, M.S.B.; OLIVEIRA, N.L.B. Uso de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde. **Acta paul. Enfermagem**, Maringá, v.22, n.1, p. 66-70, 2009.

MENDES, I. C; JESUINO, R.S.A.; PINHEIRO, D.S.; REBELO, A.C.S. Anomalias congênitas e suas principais causas evitáveis: uma revisão. **Rev Med Minas Gerais**, Goiânia, vol. 28: e-1977, p. 1-6, 2018.

MENEZES; M., BALBÃO, M. S.; SIQUEIRA M. E. P B. de, MARTINS, I. Influência do hábito de fumar na excreção urinária do ácido trans, trans-mucônico. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Alfenas, vol. 44, n. 3, jul./set., 2008.

MEROLA, Y. L.; TERRA, F. S.; COSTA, A. M. D. D. O uso de medicamentos na gravidez: uma revisão científica. **Rev Soc Bra Clin Med**, Alfenas, vol. 6, n. 2, p. 59-63, 2008.

MESQUITA, M. A.; SEGRE, C. A. M. Malformações congênitas em recém-nascidos de gestantes consumidoras de álcool. **Einstein**, São Paulo, vol.8, n.4, p.461-466, Oct./Dec. 2010.

MESQUITA, M. A.; SEGRE, C. A. M.. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo. **Rev Bras Crescimento Desenvolvimento Hum.**, São Paulo, v.18. n.1, p.63-77, 2009.

MORAES, C. L.; REICHENHEIM, M. E. Rastreamento de uso de álcool por gestantes de serviços públicos de saúde do Rio de Janeiro. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, vol. 41, n.5, p. 695-703, Oct. 2007.

NAGAI, M. M. **Utilização de medicamentos por gestantes de alto risco no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HCFMRP-USP**. 2017. 219 f. Tese de Doutorado (Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP. Ribeirão Preto, 2017.

NEVES, K. C.; TEIXEIRA, M. L. de O.; FERREIRA, M. de Assunção. Fatores e motivação para o consumo de bebidas alcoólicas na adolescência. **Esc Anna Nery**, Rio de Janeiro, vol. 19, n.2, p. 286-291,2015.

NICOLA, P. D. R.; CERNACH, M.C.S.P.; PEREZ, A.B.A.; BRUNONI, D. A utilização da Internet na notificação dos defeitos congênitos na Declaração de Nascido Vivo em quatro maternidades públicas do Município de São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, vol. 26. n. 7, julho 2010.

NOMURA, M. L.; SILVA, J. L. C. P. Riscos e benefícios do uso dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina para a depressão durante a gravidez e a lactação. *Rev Bras Ginecol Obstet*. Campinas, vol. 29, n.7, p. 333-336, 2007.

NUNES, J. T.; GOMES, K.R.O.; RODRIGUES, M.T.P.; MASCARENHAS, M.D.M. Qualidade da assistência pré-natal no Brasil: revisão de artigos publicados de 2005 a 2015. **Cad. Saúde Colet**. Rio de Janeiro, vol. 24, n.2, p. 252-261, 2016.

NUSSBAUM, R. L.; MCINESS R. R.; WILLARD H. F. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8ª Edição. [S.I]: Elsevier Medicina, 2008. Genética do Desenvolvimento e Defeitos Congênitos, p. 282-307.

OLIVEIRA, G. C.; DELLÁGNOLO, C.M.; BALLANIC, S.L.; CARVALHO, M.D.B.; PELLOSO, S.M.; Consumo abusivo de álcool em mulheres. **Rev Gaúcha Enferm.**, Porto Alegre, vol.33, n.2, p.60-68, Jun 2012.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. **Tabagismo**. 2019. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=574:tabagismo&Itemid=463](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=574:tabagismo&Itemid=463)>. Acessado em: 02 de junho de 2019.

OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde. OPAS/OMS insta países das Américas a reforçar vigilância de microcefalia e outras anomalias congênitas – 3 de Março 2016. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5012:opas-oms-insta-paises-das-americas-a-reforcar-vigilancia-de-microcefalia-e-outras-anomalias-congenitas&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5012:opas-oms-insta-paises-das-americas-a-reforcar-vigilancia-de-microcefalia-e-outras-anomalias-congenitas&Itemid=812)> - Acessado em 29 de maio de 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Relatório sobre a Saúde no Mundo 2001 – Saúde Mental: nova Conceção, Nova Esperança. OMS, Genebra, 2001.

PEDRO FILHO, F.; SIFRIST, R.M.S.; SOUZA, L.L.; MATEUS, D.C.; RASSAM, E. Perfil epidemiológico da grávida adolescente no município de Jundiá e sua evolução em trinta anos. **Adolesc. Saude**, Rio de Janeiro, vol. 8, n. 1, p. 21-27, jan/mar 2011.

PIETROBELI, J. L.; GOMES, K. W; ABEICHE, A.M.; ALMEIDA, E.D; APOLINÁRIO, E.C.; AZEREDO, A.; AZEVEDO, P. de; BICA, L. F.; ELIAS, D.; FONSECA, M.; MENEZES, F.; MOMBELLI, LARA; MORESCO, T.C.; PAIM, A.; PERUZZO, J.; PIETROBELI, J.L.F.; PITTA, P.; RECH, L.; SANSEVERINO, M.T.V.; SANTOS; LE´TICIA, M.V.; SILVE, A.A. da; STEFANI, C.; SZYMANSKI, J.; TEIXEIRA, L.; POITEVIN, V.; CEZAR, H.K.; WARTCHOW, J.; WITT, C.; SCHULLER-FACCINI, L. **Tratando a mãe e protegendo bebê. SIAT: Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos**. Porto Alegre, julho de 2018. Disponível em: < <http://w3.ufsm.br/sbgrs/xviegrs/grup/file/gru36.pdf>>. Acessado em 02 de junho de 2019.

QUEROZ, A. A. **Conhecendo as alterações da gestação para um melhor cuidar no pré-natal**. 2012. 33f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) – Universidade Federal de Minas Gerais, Brumadinho, 2012.

REISSLAND, N.; FRANCIS, B.; KUMARENDRAN, K., MASON, J. Ultrasound observations of subtle movements: a pilot study comparing fetuses of smoking and nonsmoking mothers. **Acta paediatrica**, Durham, UK, vol. 104, n. 6, p.596-603, 2015.

ROCHA, R. S.; BEZERRA, S. C.; LIMA, J. W. O; COSTA, F. S. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. **Rev. Gaúcha Enferm**. Porto Alegre, vol.34, n. 2, p. 37-45, Jun. 2013.

RODRIGUES, L. S.; LIMA, R.H.S.; COSTA, L.C.; BATISTA, R.F.L. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, vol.23, n.2, abril/junho 2014.

SALDANHA; G. C.; TORRES, J. P. M.; BASTOS, W. R.; D'AMATO, C. Diclorodifeniltricloroetano (ddt) no tecido muscular de peixes capturados na bacia do rio madeira, Rondônia. **REDI**, Porto Velho, ano 1, n.1 . p.18-29.

SALTARELLI, R. M. F.; PRADO, R.R.; MONTEIRO, R.A.; MALTA, D.C. Tendência da mortalidade por causas evitáveis na infância: contribuições para a avaliação de desempenho dos serviços públicos de saúde da Região Sudeste do Brasil. **Rev. Bras. Epidemiol**, [s.l.], vol.22, p.1-15, Abr 2019.

SANTOS, F.C. dos; JESÚS, G.R. de; JESÚS, N.R. de; LEVY, R.A. Anticoagulação na gravidez. *Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences*, Rio de Janeiro, vol. 14, n. 2, abril/jun. 2015.

SCHÜLER-FACCINI, L; LEITE, J. C. L.; SANSEVERINO, M. T. V.; PERES, R. Avaliação de teratógenos na população brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, Porto Alegre, v. 7, n. 1, p. 65-71, 2002.

SEGRE, Conceição Aparecida de Mattos (Coord.). **Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido**. São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo, 2010. 82p.

SHIELDS, A. D. **Pregnancy Diagnosis**. Medscape Reference. Minnessota, p. 1-12, Março 2017.

SILVA, J. H.; TERÇAS, A.C.P.; PINHEIRO, L.C.B; FRANÇA, G.V.A.; ATANAKA, M.; SCHULER-FACCIN, L. Perfil de anomalias congénitas en nascidos vivos en el municipio de Tangará da Serra, Mato Grosso, Brasil, 2006-2016. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, vol.27, n.3, 22 Outubro 2018.

SILVA, L. S. da; PESSOAS, F.B.; PESSOA, D.T.C.; CUNHA, V.C.M.; CUNHA, C.R.M.; FERNANDES, C.K.C. Análise das mudanças fisiológicas durante a gestação: desvendando mitos. **Rev. FMB**. São Luís de montes Belos, vol. 8, n. 1, p.(1-16), 2014.

SILVA, M. T. B. da; ARAÚJO, F. L. O. de; FÉLIX, F. H. C.; SIMÃO, A. F. L.; LOBATO, R. de F. G.; SOUSA, F. C. F. de.; FONTELES, M. M. F.; VIANA, G. S. B.; VASCONCELOS, S. M. M. de. Álcool e nicotina: mecanismos de dependência. **Rev Neurocienc**, Fortaleza, vol. 18, n. 4, p. 531-537, 2010.

SILVA, N. F. **Atenção farmacêutica em gestantes**. 2013. 93f. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara. Universidade Estadual Paulista. Araraquara, 2013.

SILVA, S. A. **Malefícios causados pelo tabaco na cavidade bucal**. 2012. 38f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) – Universidade Federal de Minas Gerais. Campos Gerais, 2012.

SIQUEIRA, F.; MOURA, T. R.; SILVA, S. S.; PERAÇOLI, J. C. Medicamentos anti-hipertensivos na gestação e puerpério. *Com. Ciências Saúde, Águas Claras*, vol. 22, Sup 1, p. 55-S68, 2011.

SOUZA, P. H. L. S.; ROSS, J. R.. Fatores relacionados ao consumo de bebida alcoólica por gestantes em uma cidade do leste maranhense. **R. Interd.**, Maranhão, v. 8, n. 4, p. 144-151, out. nov. dez. 2015

SPSP – sociedade de pediatria de São Paulo. Grupo de Trabalho Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido; Grupo de Trabalho Combate ao uso de drogas por crianças e adolescentes e Nefrologia. Ano 2, n. 4, jul. 2017. Disponível em: <<http://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AT2-3.pdf>>. Acessado em: 02 de junho de 2019.

UTAGAWA, C.Y.; SOUZA, R.A.; SILVA, C.O.M; SILVA, M.O. Tabagismo e Gravidez. Repercussões no Desenvolvimento Fetal. **Revista do Centro Universitário de Volta Redonda**, Rio de Janeiro, vol.2, n.4, p.97-103, agosto 2007.

VALE, C. L. Q.; BRITO, R.G.; SILVA, A.A.; SANTIAGO, R.F.; NERY, I.S. Percepção de gestantes sobre o pré-natal. **Rev Interdisciplinar**. Teresina, vol. 10, n. 4, p. 39-49, out. nov. dez. 2017.

ZALESKI, M.; MORATO, G. S. Morato; SILVA, V. A. da; LEMOS, T. Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da Síndrome de Abstinência do Alcool. **Rev. Bras.Psiquiatr.**, São Paulo, vol.26, suppl.1, p. 40-42, maio, 2004.

ZAMBONI, M. Epidemiologia do câncer do pulmão. J Pneumol, Rio de Janeiro, vol. 28, n. 1, p. 41-47, 2002.