

Uso de tetraciclina durante a gestação

Use of tetracyclines during pregnancy

Fernando de Sá Del Fiol*
Arilson Silva*

* Doutor em Farmacologia Fop pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Docente do curso de Farmácia da Universidade de Sorocaba (UNISO).

e-mail: <fernando.fiol@uniso.br>

** Discente do curso de Farmácia da Universidade de Sorocaba (UNISO).

Resumo

Como qualquer pessoa, gestantes estão susceptíveis a infecções. Para esse tratamento, deve-se considerar: microrganismos, local da infecção, farmacocinética do antibiótico e efeitos colaterais ao feto ou recém-nascido. Antibióticos clássicos como os beta-lactâmicos podem não ser úteis, seja por limitação imunológica, seja por falta de susceptibilidade do microrganismo, de forma que, nesses casos, há necessidade de outros antibióticos. Em casos de infecções por *Chlamydia trachomatis*, *Bacillus anthracis* ou febre maculosa, o uso de tetraciclina deve ser considerado em função de sua resposta contra esses agentes. Este trabalho mostra as indicações e os riscos do emprego de tetraciclina na gestação.

Palavras-chave: Tetraciclina. Gestação. Teratogênese.

Abstract

*Like anybody else, pregnant women are susceptible to infections. When treating these women, however, one must consider pathogens, infection site, antibiotic pharmacokinetics and possible side effects to fetus and newborn. Classic antibiotics like beta-lactams may not be useful either due to the patient's immunologic limitation or microorganism resistance, making the use of other antibiotics necessary in these cases. In rare occasions, like during pregnancy, infections by *Chlamydia trachomatis*, *Bacillus anthracis* or Rocky Mountain fever, tetracyclines use must be considered because of its actions against these microorganisms. This study shows indications and possible risks of the use of tetracyclines during pregnancy.*

Key words: Tetracyclines. Pregnancy. Teratogenesis.

1 Introdução

O emprego de antibióticos na gestante, na maioria dos aspectos, não difere de seu uso em geral. O conhecimento das infecções mais comuns na prática obstétrica, dos possíveis agentes etiológicos, dos padrões de fármaco-sensibilidade, do comportamento farmacocinético do agente, são necessários para uma criteriosa escolha do antibiótico mais adequado. No entanto, a constatação de que quase todos os antibióticos atravessam a placenta, proporcionando uma exposição direta do feto aos seus efeitos, leva-nos a refletir e a discutir os critérios para o emprego desses fármacos na prática obstétrica. Assim, a escolha do antibiótico deverá considerar, além da eficácia do fármaco frente ao agente da infecção materna, também a segurança para o feto em desenvolvimento.

O clínico, ao prescrever, e o farmacêutico, ao aviar ou dispensar um medicamento, devem ter plena consciência que o fármaco administrado estará atuando em dois organismos diferentes, com especificidades muito distintas: a mãe e o feto.

2 Alterações Fisiológicas na Gestação

As alterações decorrentes da gestação modificam o comportamento de diversos fármacos no organismo materno. A compreensão dessas alterações é de

fundamental importância para se conhecer seus reflexos na farmacocinética dos antibióticos. Durante a gestação, ocorre um aumento da água e da gordura corporal, que condicionam um aumento do peso total da mulher. A concentração de albumina decresce e o volume plasmático aumenta, levando, concomitantemente, ao aumento da pré-carga e da taxa de filtração glomerular. A motilidade gástrica diminui, com dispepsia, náuseas e vômitos, existindo, também, um aumento do volume sanguíneo e da circulação sanguínea uterina. Essas modificações contribuem para alterações na absorção, distribuição e eliminação dos antibióticos durante a gravidez. O conhecimento da farmacocinética na gravidez é importante para um correto ajuste da posologia dos antibióticos (HEDSTROM; MARTENS, 1993).

De uma forma geral, as concentrações plasmáticas de antibióticos são menores em mulheres grávidas do que em mulheres não grávidas. Essa diferença é atribuída a alterações no volume de distribuição destes fármacos, associada a um aumento na taxa de filtração glomerular (NIEBYL, 2003). Alguns trabalhos têm mostrado um aumento na concentração urinária de antibióticos em mulheres grávidas quando comparadas a mulheres não grávidas, o que significa um aumento em sua excreção, com conseqüente prejuízo da biodisponibilidade (LOEBSTEIN; KOREN, 2002).

3 Transferência Placentária

O processo de transferência de fármacos para o feto é a difusão simples. Esse processo é influenciado por fatores físico-químicos dependentes do antibiótico como: peso molecular, lipossolubilidade, grau de ionização e, ainda, o grau de ligação a proteínas plasmáticas. Como os antibióticos, em sua maioria, são substâncias altamente lipossolúveis, de baixo peso molecular, atravessam com muita facilidade a placenta, atingindo o compartimento intra-uterino com conseqüente exposição ao feto e diminuição da concentração plasmática materna (NIEBYL, 2003). Os antibióticos com baixo índice de ligação a proteínas plasmáticas são os que alcançam maiores concentrações no soro fetal (BOOBIS; LEWIS, 1982).

Em vista disso, parece muito claro que as alterações fisiológicas decorrentes da gestação modificam de forma significativa a farmacocinética dos antibióticos, levando a uma diminuição da concentração plasmática materna em torno de 10 a 50%. Essa diminuição pode acarretar concentrações sub-inibitórias do antibiótico no foco infeccioso, levando ao fracasso terapêutico (LOEBSTEIN; KOREN, 2002). Em contrapartida, altas concentrações no sangue materno podem atingir o feto provocando alterações em sua formação e seu desenvolvimento. O clínico deve estar atento para esses fatores quando da prescrição de um antibiótico e, caso haja necessidade de uma alta concentração no sangue materno, deve dar preferência para os de classes de segurança bem estabelecida.

4 Fármacos na Gestação

Existe no Brasil uma crescente utilização de medicamentos industrializados, inclusive durante o ciclo reprodutivo feminino. Na gestação, os efeitos dos medicamentos no feto podem resultar em toxicidade com possíveis lesões irreversíveis (GOMES et al., 1999).

O uso de antimicrobianos na gestação e na lactação pressupõe que a ação medicamentosa ocorrerá não em um, mas em dois indivíduos biologicamente unidos, com um risco proporcionalmente maior de efeitos colaterais para o feto do que para o recém-nascido e para a gestante (SILVEIRA; MOREIRA, 1988).

O uso de qualquer antimicrobiano na gestação só deve ser feito quando realmente necessário e caso os benefícios de seu uso superem os riscos de sua administração. Existe um consenso de que, numa gestante, com exceção de ferro, deve-se evitar o uso de qualquer medicamento, bem como álcool, fumo e drogas em geral. Considera-se que todos os fármacos são potencialmente embriotóxicos sob determinadas condições de dose, estágio de desenvolvimento fetal e espécie animal. No entanto, ocorre que, em determinadas circunstâncias, a administração de medicamentos à gestante é necessária, seja para o tratamento de doenças da mãe ou para combater complicações perinatais ou, ainda, para o tratamento ou profilaxia de doenças no concepto (TAVARES, 2001).

Alguns estudos conduzidos no Brasil mostram que entre 83,8% (MENGUE et al., 2001) e 97,6% (GOMES

et al., 1999) das gestantes no país são expostas a pelo menos um medicamento durante a gestação, com uma média de 4,2 medicamentos por gestação (MENGUE et al., 2001). Nesses estudos, a exposição a antibióticos no período gestacional esteve em torno de 11 a 15% das gestantes, sendo a grande maioria motivada por infecções urinárias ou respiratórias. Os exemplos de infecções mais comuns durante a gestação são as infecções do trato urinário, as quais devem ser tratadas adequadamente para que não comprometam a saúde materna e fetal. Tais infecções, se não forem tratadas, podem ser transferidas ao feto, induzir nascimentos prematuros e de crianças com baixo peso (RAO; ARULAPPU, 1981). Alguns autores relatam que infecções urinárias não tratadas em gestantes estão associadas a um aumento de até 50% no risco de nascidos de baixo peso e de parto prematuro, eclampsia, hipertensão, anemias, além de endometriose pós-parto (CHRISTENSEN, 2000).

5 Antimicrobianos na Gestação

O risco para a saúde e para o desenvolvimento fetal pelo uso de fármacos sempre vai existir, pois os antibióticos, em geral, apresentam baixo peso molecular, facilitando a difusão através da placenta e da excreção pelo leite, expondo o feto e o neonato aos possíveis efeitos tóxicos desses fármacos (DASHE; GILSTRAP, 1997). Há necessidade, desta forma, de se estabelecer uma relação risco-benefício ao se empregar um antibiótico em uma gestante. O uso de qualquer antimicrobiano na gestação só deve ser feito quando realmente necessário, e caso os benefícios de seu uso superem os riscos de sua administração (OLIVEIRA; PENIDO, 1998).

Os dados relativos à segurança e à eficácia do uso de antibióticos durante a gestação são muito escassos em virtude da dificuldade de se estudar a ação desses fármacos em fetos e neonatos. Os estudos clínicos e epidemiológicos relacionados à segurança de antibióticos, por questões éticas e legais, são realizados em mulheres não grávidas e seus resultados extrapolados para gestantes. Além disso, diversas alterações fisiológicas que ocorrem na gestante interferem diretamente na farmacocinética dos antibióticos, podendo levar a aumentos na concentração plasmática e efeitos tóxicos desses fármacos ou, ainda, a concentrações plasmáticas sub-inibitórias, anulando o efeito do antibiótico, trazendo, como conseqüência, o insucesso terapêutico e o aparecimento de resistência bacteriana (SÁ DEL FIOLE; MATTOS FILHO; GROppo, 2000).

6 Tetraciclina na Gestação

As tetraciclina são antibióticos de amplo espectro de ação, bacteriostáticas que atuam inibindo a síntese protéica bacteriana pela ligação à sub-unidade 30S do ribossomo bacteriano. Possuem atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, riquétsias, micoplasmas, clamídias, espiroquetas, borrelíias, actinomicetos, legionelas e algumas microbactérias. Têm ação limitada sobre a *Entamoeba histolytica* e os plasmódios

causadores da malária humana (DASHE; GILSTRAP, 1997).

Dos diversos tipos de tetraciclinas, são atualmente disponíveis no Brasil, para uso oral, o cloridrato e o fosfato de tetraciclina, a oxitetraciclina, a doxiciclina e a minociclina. A eficácia dos diversos análogos da tetraciclina é, em geral, similar, desde que utilizados em doses adequadas (SILVA, 1998).

Apresentam absorção por via oral, no estômago e porções altas do intestino, que está aumentado em situações de conteúdo gástrico vazio. A presença de derivados lácteos, alimentos, cátions di e trivalentes diminuem de forma significativa sua absorção. (SÁ DEL FIOL, 2003; YAMREUDEEWONG et al., 1995).

As reações adversas às tetraciclinas podem ser agrupadas em gastrointestinais, renais, hepáticas, neurológicas, ósseas, dentárias, de hipersensibilidade, fotossensibilidade, hematológicas e de outros tipos. Entre as gastrointestinais, incluem-se: anorexia, pirose, náuseas, vômitos, flatulência e diarreia (SILVA, 1998).

Todas as tetraciclinas atravessam de maneira significativa a placenta, atingindo altos níveis sanguíneos. As concentrações plasmáticas no cordão umbilical atingem 60% e no líquido amniótico 20% da concentração plasmática materna. As tetraciclinas são encontradas em altas concentrações no leite materno, embora quase totalmente queladas pelo cálcio lácteo (CZEIZEL; ROCKENBAUER, 2000).

Em virtude de sua alta afinidade por cálcio e tecidos mineralizados, ligam-se de maneira muito intensa a ossos e dentes em desenvolvimento, tornando-os irreversivelmente manchados. Essas manchas têm implicações estéticas e não clínicas visto que a dureza, a integridade e a porosidade dos tecidos permanecem preservadas. Em virtude disso, alguns autores contraindicam seu uso após a vigésima semana gestacional, estágio gestacional de calcificação de tecidos duros (EINARSON; SHUHAIBER; KOREN, 2001). Os dentes permanentes são afetados quando o contato com o fármaco ocorre pouco antes do nascimento e até os oito anos de idade. (BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2002).

Além dos problemas estáticos que ocorrem nos recém-nascidos, alguns relatos de deformidades aparecem na literatura. Czeizel e Rockembauer (2000), em estudo retrospectivo, mostram que as tetraciclinas, em especial a oxitetraciclina, apresenta efeitos teratogênicos importantes, como defeitos no tubo neural, fenda palatina e anormalidades morfológicas cardiovasculares significativas.

Outra consideração importante a ser feita ao se estabelecer uma terapia com tetraciclinas em gestantes diz respeito à saúde materna. Schultz e colaboradores (1963) relatam diversas mortes maternas associadas ao uso deste fármaco durante a gestação para o tratamento de pielonefrites. As pacientes tratadas com altas doses (2,4 a 3,5 g/dia) de tetraciclinas durante o segundo trimestre da gestação apresentaram icterícia, acidose e choque. Estudos necroscópicos mostraram necrose hepática aguda gordurosa. Estudos mais recentes relatam os mesmos efeitos (HAUTEKEETE, 1995).

Em vista desses efeitos, o FDA (Food and Drug Administration) (2005) classifica todas as tetraciclinas na categoria D de risco de teratogenicidade.

Categoria D: há evidências de riscos em fetos humanos. Só usar se o benefício justificar o risco potencial, em situações de risco de vida ou em casos de doenças graves para as quais não se possa utilizar drogas mais seguras, ou se estas drogas não forem eficazes. (FDA, 2005).

7 Conclusão

Em vista do apresentado, parece-nos muito claro que todas as tetraciclinas deveriam ser evitadas durante a gestação; porém, há casos especiais em que ela é o antibiótico de 1ª escolha no tratamento de febre maculosa, tifo epidêmico e outras riquetsioses. Caso sua utilização seja estritamente necessária e a relação risco-benefício seja favorável, o período de menor risco é entre 42º dia e o 2º trimestre da gestação. Do 25º ao 40º dia de gestação, trata-se do período de organogênese, e a partir do 2º trimestre é o período crítico onde há o aparecimento de malformação congênita, hipoplasia dos dentes e alteração no desenvolvimento ósseo.

Por estes motivos, aliados ainda à classificação do FDA das tetraciclinas na categoria D, cabe ao clínico e aos profissionais de saúde em geral realizar uma avaliação criteriosa do real risco a que uma gestante está sendo exposta ao usar essa classe de fármacos durante a gestação.

Referências

- BOOBIS, A. R.; LEWIS, P. Drugs in pregnancy. Altered pharmacokinetics. *Br. J. Hosp. Med.*, London, v. 28, n. 6, p. 566-73, Dec. 1982.
- BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFE, S. J. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002. p. 284-312.
- CHRISTENSEN, B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v. 46, n. 1, p. 29-34, 2000.
- CZEIZEL, A. E.; ROCKENBAUER, M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, Limerick, v. 88, n. 1, p. 27-33, 2000.
- DASHE, J. S.; GILSTRAP, L. C. Antibiotic use in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 617-29, Sep. 1997.
- EINARSON, A.; SHUHAIBER, S.; KOREN, G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatr Drugs*, Auckland, v. 3, n. 11, p. 803-16, 2001.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Disponível em: <<http://www.fda.gov>>. Acesso em: 2 maio 2005.
- GOMES, K.R. et al. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez e relações com as características maternas.

Rev. Saúde Pública, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 246-54, Jun. 1999.

HAUTEKEETE, M.L. Hepatotoxicity of antibiotics. *Acta Gastroenterol. Belg.*, Bruxelles, v. 58, n. 3/4, p. 290-96, May/Aug. 1995.

HEDSTROM, S.; MARTENS, M. G. Antibiotics in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.*, Hagerstown, v. 36, n. 4, p. 886-92, Dec. 1993.

LOEBSTEIN, R.; KOREN, G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. *Ther. Drug Monit.*, Hagerstown, v. 24, n. 1, p. 15-22, Feb. 2002.

MENGUE, S.S. et al. Drug use by pregnant women in six Brazilian cities. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 35, n. 5, p. 415-20, Oct. 2001.

NIEBYL, J.R. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am. J. Perinatol.*, New York, v. 20, n. 8, p. 405-14, Nov. 2003.

OLIVEIRA, J. S.; PENIDO, M. G. O risco de teratogênese. In: BEDRAN, J. N. *O uso de drogas na gravidez e lactação*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. p. 24-27.

RAO, J. M.; ARULAPPU, R. Drug use in pregnancy: how to avoid problems. *Drugs*, Auckland, v. 22, n. 5, p. 409-14, Nov. 1981.

SÁ DEL FIOL, F. Interference of milk in tetracyclines absorption and distribution. *J. Clin. Pharmacol.*, Thousand Oaks, v. 43, n. 9, p. 1023, 2003.

SÁ DEL FIOL, F. de; MATTOS FILHO, T. R. de; GROppo, F. C. Evaluation in an animal model and in vitro of the combination clavulanic acid and cephalosporins against beta-lactamase producing and nonproducing *Staphylococcus aureus* strains. *Braz. J. Infect. Dis.*, Salvador, v. 4, n. 1, p. 36-42, Feb. 2000.

SILVA, P. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1314p.

SILVEIRA, J. C. B.; MOREIRA, W. R. Agentes Antimicrobianos. In: BEDRAN, José Narciso. *O uso de drogas na gravidez e na lactação*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. p. 31-41.

SCHULTZ, J. C. et al. Fatal liver disease after intravenous administration of tetracycline in high dosage. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 269, p. 999-1004, Nov. 1963.

TAVARES, W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. 1216p.

YAMREUDEEWONG, W. et al. Drug-food interactions in clinical practice. *J. Fam. Pract.*, Montvale, v. 40, n. 4, p. 376-84, Apr. 1995.