

Drogas e gravidez: efeitos na morfologia fetal

Drugs and pregnancy: effects on fetal morphology

Drogas y embarazo: efectos en la morfología fetal

Recebido: 27/05/2020 | Revisado: 27/05/2020 | Aceito: 29/05/2020 | Publicado: 16/06/2020

Fernanda Sardinha de Abreu Tacon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0168-3918>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: fernandabreu2010@yahoo.com.br

Marcos Rassi Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8078-528X>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: marcosombro@ig.com.br

Carolina Leão de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0755-0753>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: carolina.leao.moraes@gmail.com

Natália Cruz e Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9981-7085>

Universidade Federal de São Paulo, Brasil

E-mail: cruz.melo20@gmail.com

Marcos Rassi Fernandes Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6054-6721>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: marcosrassifilho@gmail.com

Waldemar Naves do Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: waldemar@sbus.org.br

Resumo

Objetivo: Determinar se o uso de drogas lícitas, ilícitas, uso de antibióticos, plantas medicinais e medicamentos de ação no sistema nervoso central são fatores de risco para alterações estruturais fetais. **Métodos:** Estudo do tipo caso-controle, realizado entre julho de 2017 e outubro de 2018, em um hospital público de medicina fetal. A população caso foi composta por 202 gestantes de fetos com malformações estruturais e a população controle por 80 gestantes. Aplicou-se um questionário antes da avaliação ultrassonográfica, com a finalidade de analisar os dados clínicos e epidemiológicos. **Resultados:** A ingestão de amoxicilina (OR: 0,35), espiramicina (OR: 0,05), passiflora (OR: 0,09) e sertralina (OR: 0,18) apresentaram associação negativa, com indicativo de proteção para malformações estruturais fetais. Houve o uso inadequado de ácido fólico e alto consumo de medicamentos. **Conclusão:** O uso de álcool, cigarro, drogas ilícitas, antibióticos, plantas medicinais e medicamentos de ação no sistema nervoso central, não definiu aumento de risco para malformações estruturais fetais. Porém, demonstra a falta de conscientização sobre a importância do planejamento familiar e os perigos do uso de medicamentos na gravidez.

Palavras-chave: Fatores de risco; Desenvolvimento fetal; Gravidez; Anormalidades induzidas por medicamentos.

Abstract

Objective: To determine whether the use of licit and illicit drugs, the use of antibiotics, medicinal plants and drugs acting on the central nervous system are risk factors for structural fetal changes. **Methods:** Case-control study, conducted between July 2017 and October 2018, in a public fetal medicine hospital. The case population consisted of 202 pregnant women of fetuses with structural malformations and the control population of 80 pregnant women. A questionnaire was applied before the ultrasound evaluation, in order to analyze the clinical and epidemiological data. **Results:** The ingestion of amoxicillin (OR: 0.35), spiramycin (OR: 0.05), passionflower (OR: 0.09) and sertraline (OR: 0.18) showed a negative association, with indicative of protection against malformations fetal structures. There was an inappropriate use of folic acid and high consumption of medications. **Conclusion:** The use of alcohol, cigarettes, illicit drugs, antibiotics, medicinal plants and drugs that act on the central nervous system did not define an increased risk for structural fetal malformations. However, it demonstrates the lack of awareness about the importance of family planning and the dangers of using drugs during pregnancy.

Keywords: Risk factors; Fetal development; Pregnancy; Drug-induced abnormalities.

Resumen

Objetivo: determinar si el uso de drogas lícitas e ilícitas, el uso de antibióticos, plantas medicinales y drogas que actúan sobre el sistema nervioso central son factores de riesgo para cambios estructurales fetales. **Métodos:** Estudio de casos y controles, realizado entre julio de 2017 y octubre de 2018, en un hospital público de medicina fetal. La población de casos consistió en 202 mujeres embarazadas de fetos con malformaciones estructurales y la población control de 80 mujeres embarazadas. Se aplicó un cuestionario antes de la evaluación ecográfica, para analizar los datos clínicos y epidemiológicos. **Resultados:** La ingestión de amoxicilina (OR: 0.35), espiramicina (OR: 0.05), pasiflora (OR: 0.09) y sertralina (OR: 0.18) mostró una asociación negativa, con indicación de protección contra malformaciones estructuras fetales. Hubo un uso inapropiado de ácido fólico y un alto consumo de medicamentos. **Conclusión:** El uso de alcohol, cigarrillos, drogas ilícitas, antibióticos, plantas medicinales y drogas que actúan sobre el sistema nervioso central no definió un mayor riesgo de malformaciones fetales estructurales. Sin embargo, demuestra la falta de conciencia sobre la importancia de la planificación familiar y los peligros del uso de drogas durante el embarazo.

Palabras clave: Factores de riesgo; El desarrollo fetal; El embarazo; Anormalidades inducidas por drogas.

1. Introdução

A análise da mortalidade infantil é um importante indicador de saúde pública, sendo que, nos últimos anos, a taxa de óbito por doenças infecciosas diminuiu e as Malformações Congênicas (MC) passaram a ser fatores primordiais desse desfecho (Brasil, 2019).

As condições médicas que possam afetar a saúde materna e/ou fetal são consideradas gestações de alto risco, tais como: diabetes gestacional, doenças autoimunes, gestação gemelar, infecções congênicas, doença hemolítica perinatal, histórico de malformações em gestações anteriores e MC. No Brasil, aproximadamente 15% das gestações são de alto risco e as MC constituem a segunda causa de mortalidade infantil. Esses quadros de riscos demandam maior envolvimento de profissionais especialistas, infraestrutura hospitalar e necessidade de maior acesso aos serviços de genéticas (Holness, 2018).

As MC são as alterações mais frequentes durante a gestação e, atualmente, estima-se que 5 (cinco) % dos nascidos vivos possuem algum tipo de MC, podendo ser de natureza

estrutural (alterações físicas), funcional (alteração motora) ou metabólicas (erros no metabolismo) que, resultam em incapacidade física ou mental (Silva, et al., 2018).

Drogas ilícitas, álcool, tabaco e medicamentos são indicados como alguns dos fatores de exposição ambiental, que podem levar ao desenvolvimento de algumas malformações fetais, tais como: anomalias faciais, defeito do fechamento da parede abdominal, alterações do Sistema Nervoso Central (SNC), malformações geniturinárias, cardíacas, dentre outras (Cosme, Lima, & Barbosa, 2017).

A maioria dos medicamentos não possuem seu potencial de teratogenicidade e grau de segurança estabelecidos, devido às questões éticas e falha de documentação de todas as alterações fetais. Dessa forma, existe a preocupação em se usar medicamentos durante a gestação, principalmente no primeiro trimestre, pelo fato que a maioria delas não serem planejadas (Costa, Coelho, & Santos, 2017).

A Análise de quais medicamentos e drogas mais utilizadas por gestantes permitiria melhor compreensão dos fatores de risco/proteção para MC e, conseqüentemente, racionalização dos recursos da saúde, para campanhas educativas com melhora da qualidade de acesso aos serviços públicos de saúde.

Nesse contexto, com o aumento do consumo e surgimento de novas drogas, tanto lícitas quanto ilícitas, os estudos epidemiológicos são necessários, pois não se sabe até que ponto esses fatores podem ter influência na morfologia fetal. Tendo em vista a importância do tema para a saúde pública, o presente estudo teve como objetivo determinar se o uso de drogas lícitas (álcool e cigarro), ilícitas (maconha, crack e cocaína), o uso de antibióticos, plantas medicinais e medicamentos de ação no sistema nervoso central, utilizado por gestantes são fatores de risco para alterações estruturais fetais.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle, realizado entre julho de 2017 e outubro de 2018, em um serviço de medicina fetal localizado em uma cidade da região central do Brasil de aproximadamente 1.000.000 de habitantes.

São atendidas anualmente 200 gestantes no acompanhamento pré-natal do referido hospital, sendo que a amostra foi não probabilística, composta por gestantes encaminhadas de

ambulatórios de atenção primária de saúde com diagnóstico de gestação de alto risco e de anomalias congênitas estruturais do feto.

Os critérios de inclusão foram: (i) gestantes independente do período gestacional e do tipo de gestação, e (ii) gestantes que responderam completamente o questionário aplicado na pesquisa. Os critérios de exclusão foram: (i) gestantes que tiveram o diagnóstico de cromossomopatias, Zika vírus, toxoplasmose, citomegalovirose.

Na primeira consulta, as gestantes foram convidadas para participar da pesquisa em uma sala reservada. A pesquisadora principal esclareceu sobre os objetivos, benefícios e riscos do estudo e ao concordar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Elas responderam ao questionário (o qual constava perguntas relativas a dados sócio demográficos, obstétricos e consumo de medicamentos de cada classe farmacológica) em forma de entrevista, antes da realização da ultrassonografia fetal. O diagnóstico ultrassonográfico, possibilitou a seleção das gestantes para o grupo caso com fetos portadores de anomalias morfológicas estruturais e grupo controle com fetos estruturalmente normais.

As variáveis independentes foram idade (>35 ou ≤ 35), escolaridade (até segundo grau ou superior), estado civil (casada ou outros), etnia (parda ou outros), renda familiar (\leq a um salário mínimo ou $>$ que um salário mínimo), número de gestações (primigesta/multigesta), antecedentes de abortos (sim/não), uso de ácido fólico (não usou ou usou antes da gestação/ após a descoberta da gestação), consumo de álcool (sim/ não), consumo de cigarro (sim/ não), consumo de drogas ilícitas (sim/ não) e uso de medicamentos divididos por classes farmacológicas: fitoterápicos/plantas medicinais/homeopáticos/ pomadas vaginais/ analgésicos/ anti-inflamatórios/ antibióticos/ medicamentos para o estômago/ para o aparelho respiratório/ para o aparelho cardiovascular/ hipnótico/sedativo/antipsicótico/ medicação para enjoo/ anticonvulsivantes/ antidiabéticos/ antialérgicos/ antifúngicos (sim/ não).

O desfecho do estudo foi a alteração da morfologia fetal, diagnosticada pelo exame de ultrassonografia com equipamento LogiqP6 (Ge Healthcare®), realizado pelo mesmo profissional da saúde.

Os dados foram analisados com o auxílio do pacote estatístico SPSS versão 23,0. A caracterização da amostra de acordo com o tipo de gestação foi realizada por meio de frequência absoluta e relativa, aplicando-se o teste do Qui-quadrado de Pearson. A

normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação do número de medicamentos e da utilização de diferentes grupos medicamentosos com o tipo de gestação foi realizada por meio, do teste *t* de Student, Teste de Fisher e Qui-quadrado Posthoc, respectivamente. O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, sob o número 2.160.584.

3. Resultados

Foram identificadas durante o período analisado um total de 310 gestantes. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 28 gestantes foram excluídas, 26 tiveram o diagnóstico de cromossomopatias e 02 de Zika vírus. Dessa forma, obteve-se um total de 282 gestantes, sendo que 202 foram incluídas no grupo caso e 80 no grupo controle.

Os dados sócios demográficos e utilização de ácido fólico entre gestantes com fetos normais e malformados estão descritas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Distribuição e análise de dados das gestantes do ambulatório de medicina fetal, conforme perfil epidemiológico, Goiânia-GO, 2017-2018.

Variáveis	Gestação n (%)			<i>p</i> *
	Malformação 202 (71,6)	Normal 80 (28,4)	Total	
Faixa etária				
≤35 anos	189 (93,56)	74 (92,5)	263 (93,26)	0,7935**
> 35 anos	13 (6,44)	6 (7,5)	19 (6,74)	
Escolaridade				
Até 2º grau	184 (91,09)	72 (90,0)	256 (90,78)	0,8288**
Superior	18 (8,91)	8 (10,0)	26 (9,22)	
Estado civil				
Casada	83 (41,09)	38 (47,5)	121 (42,90)	0,3268*
Outros	119 (58,91)	42 (52,5)	161 (57,1)	
Etnia				
Parda	160 (79,21)	70 (87,5)	230 (81,56)	0,1260**
Outros	42 (20,79)	10 (12,5)	52 (18,44)	

Renda familiar

≤ 1 salário	72 (35,64)	26 (32,5)	98 (34,75)	0,8134*
> 1salário	130 (64,36)	54 (67,50)	184 (65,25)	

Uso de ácido fólico

Não usou ou usou antes da gestação	60 (29,70)	21 (26,25)	81 (28,72)	0,56*
Uso após a descoberta da gestação	142 (70,30)	59 (73,75)	201 (71,28)	

Legenda: n: amostra; %: percentual; valor de p: probabilidade de significância; * Teste Qui-quadrado; **Teste de Fisher

O uso de drogas lícitas e ilícitas por gestantes de fetos normais e malformados estão descritas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Distribuição e análise de dados das gestantes atendidas no ambulatório de medicina fetal, segundo uso de álcool, cigarro e drogas ilícitas, Goiânia-GO, 2017-2018.

Variáveis	Malformação n=202		Normal n=80		OR	IC	p
	n	%	n	%			
Álcool							
Não	93	46,0	47	58,8	0,59	0.35 to 1.0	0,05*
Sim	109	54,0	33	41,3			
Cigarro							
Não	184	91,1	72	90	1,13	0.47 to 2.7	0,82*
Sim	18	8,9	8	10			
Drogas ilícitas							
Não	189	93,6	75	93,8	0,96	0.33 to 2.8	1,00**
Sim	13	6,4	5	6,3			

Legenda: OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; n: amostra; %: percentual; valor de p: probabilidade de significância * Teste Qui-quadrado; **Teste de Fisher

Os dados da utilização de antibióticos, por gestantes de fetos malformados e normais estão demonstrados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Distribuição e análise dos dados das gestantes atendidas no ambulatório de medicina fetal HC/UFG, segundo uso de antibióticos, Goiânia-GO, 2017-2018.

Antibióticos	Malformação n=202		Normal n=80		OR	IC	p
	N	%	N	%			
Cefalexina							
Sim	16	7,92	11	13,75	0,5396	0.2386 to 1.220	0,13*
Não	186	92,08	69	86,25			
Amoxicilina							
Sim	13	6,44	13	16,25	0,3545	0.1565 to 0.8032	0,01*
Não	189	93,56	67	83,75			
Trimetoprima							
Sim	11	5,45	5	6,25	0,8639	0.2903 to 2.571	0,77**
Não	191	94,55	75	93,75			
Ciprofloxacino							
Sim	1	0,50	3	3,75	0,1277	0.01308 to 1.247	0,07**
Não	201	99,50	77	96,25			
Espiramicina							
Sim	0	0,00	3	3,75	0,05467	0.002790 to 1.072	0,02**
Não	202	100,00	77	96,25			
Outros							
Sim	3	1,49	3	3,75	0,3586	0.07072 to 1.818	0,34**
Não	198	98,02	71	88,75			

Legenda: OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; n: amostra; %: percentual; valor de p: probabilidade de significância *Teste Qui-quadrado; **Teste de Fisher

Os dados da utilização de fitoterápicos, por gestantes de fetos malformados e normais estão demonstrados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Distribuição e análise dos dados das gestantes atendidas no ambulatório de medicina fetal, segundo uso de fitoterápicos e plantas medicinais, Goiânia-GO, 2017-2018.

	Malformação n=202		Normal n=80		OR	IC	p*
	n	%	n	%			
Erva							
Cidreira							
Sim	14	6,93	10	12,5	0,52	0.22 to 1.22	0,13*
Não	188	93,07	70	87,5			
Canela							
Sim	11	5,45	2	2,5	2,24	0.48 to 10.37	0,36**
Não	191	94,55	78	97,5			
Camomila							
Sim	9	4,46	0	0	7,90	0.45 to 137.5	0,05**
Não	193	95,54	80	100			
Sena							
Sim	5	2,48	3	3,75	0,65	0.15 to 2.79	0,69**
Não	197	97,52	77	96,25			
Cáscara sagrada							
Sim	5	2,48	3	3,75	0,65	0.15 to 2.79	0,69**
Não	197	97,52	77	96,25			
Hibisco							
Sim	4	1,98	1	1,25	1,59	0.17 to 14.51	1,00**
Não	198	98,02	79	98,75			
Boldo							
Sim	3	1,49	2	2,5	0,58	0.09 to 3.58	0,62**
Não	199	98,51	78	97,5			

Passiflora

Sim	1	0,50	4	5	0,09	0.01 to 0.85	0,02**
Não	201	99,50	76	95			

**Plumeria
lancifolia**

Sim	0	0,00	2	2,5	0,07	0.003 to 1.63	0,08**
Não	202	100,00	78	97,5			

Legenda: OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; n: amostra; %: percentual; valor de p: probabilidade de significância *Teste Qui-quadrado; **Teste de Fisher

Os dados da utilização de medicamentos de ação no Sistema Nervoso Central (SNC), por gestantes de fetos malformados e normais estão demonstrados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Distribuição e análise dos dados das gestantes atendidas no ambulatório de medicina fetal, segundo uso de medicamentos de ação no sistema nervoso central, Goiânia-GO, 2017-2018.

Medicamentos	Malformação n=202		Normal n=80		OR	IC	p**
	n	%	n	%			
Clonazepam							
Sim	4	1,98	4	5	0,38	0.09 to 1.57	0,22
Não	198	98,02	76	95			
Fluoxetina							
Sim	4	1,98	4	5	0,38	0.09 to 1.57	0,22
Não	198	98,02	76	95			
Sertralina							
Sim	3	1,49	6	7,5	0,18	0.04 to 0.76	0,01
Não	199	98,51	74	92,5			
Amitriptilina							
Sim	2	0,99	1	1,25	0,79	0.07 to 8.84	1
Não	200	99,01	79	98,75			
Haloperidol							

Sim	0	0,00	1	1,25	0,13	0.005 to 3.24	0,28
Não	202	100,00	79	98,75			
Paroxetina							
Sim	1	0,50	0	0	1,19	0.04 to 29.75	1
Não	201	99,50	80	100			
Risperidona							
Sim	1	0,50	0	0	1,19	0.04 to 29.75	1
Não	201	99,50	80	100			
Zolpiden							
Sim	0	0,00	1	1,25	0,13	0.005 to 3.24	0,28
Não	202	100,00	79	98,75			

Legenda: OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; n: amostra; %: percentual; valor de p: probabilidade de significância; **Teste de Fisher

Não houve diferenças significativas nas demais classes farmacológicas. Quanto ao número de medicamentos utilizados por gestante obteve-se uma média de 4,75 medicamentos no grupo caso e 5,39 no grupo controle, porém sem diferença estatística ($p=0,07$).

4. Discussão

O consumo de amoxicilina, espiramicina, passiflora e sertralina, associaram-se negativamente, com indicativo de proteção para a morfologia fetal. Além desses fatores, este estudo chama a atenção para o elevado consumo de medicamentos e uso inadequado do ácido fólico nos dois grupos avaliados.

A literatura ainda é inconclusiva sobre os efeitos teratogênicos dos antibióticos. Há estudos que sugeriram associação entre amoxicilina e aumento de fendas orais, porém, foi difícil determinar se a MC ocorreu pelo medicamento ou por infecção subjacente (Lin, Mitchell, Yau, Louik, & Hernandez-Dias, 2012; Um, Nelke, Pawlas, & Gerber, 2015). Por outro lado, outros estudos concluíram que a amoxicilina não aumentou o risco de MC ou qualquer malformação específica de órgão (Muanda, Sheehy, & Bérard, 2017; Daniel, et al., 2019). Nesse estudo, a amoxicilina apresentou associação negativa, com indicativo de proteção para se evitar MC, o que pode ser explicado pelo antibiótico ter impedido o feto de ser atingido, evitando as malformações que poderiam ser causadas pela infecção em si.

A espiramicina também apresentou associação negativa, com indicativo de fator de proteção. Esse antibiótico é usado na profilaxia de meningite meningocócica e no tratamento de gestantes com toxoplasmose. Alguns países em que no pré-natal se detecta infecção por *Toxoplasma gondii*, iniciam o uso de espiramicina como método profilático, para reduzir o risco de transmissão da mãe para o filho (Paquet, Yudin, & Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá, 2013; Mandelbrot, et al., 2018). Alguns estudos, entretanto, criticam esse medicamento como fator de proteção devido à falta de ensaios clínicos randomizados (Gilbert, et al., 2001; Andrade, et al., 2018).

Em relação ao uso de plantas medicinais, estudos realizados com espécies do gênero *Passiflora*, detectou uma toxicidade considerada baixa e que não se tem relato de efeito teratogênico, porém em doses repetidas ou associadas com medicamentos de ação central pode prejudicar o desenvolvimento (Boll, et al., 2014; Khan & Nabavi, 2019). No presente estudo, a passiflora demonstrou uma associação negativa, com indicativo de efeito protetor, porém não foi encontrado dados na literatura que suportam esse achado e não se levou em conta a dosagem, o modo de preparo e a parte utilizada da planta.

A literatura é controversa quanto ao efeito teratogênico da sertralina. Nesse estudo, a sertralina se apresentou associação negativa, com indicativo de efeito protetor, para o desenvolvimento da morfologia fetal. De forma análoga, estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a sertralina inibe a atividade da fosfoglicoproteína (P-gp) limitando a exposição fetal a drogas, aumentando o fluxo de substrato mediado pela P-gp na placenta, atuando como uma barreira (Bhuiyan, Petropoulos, Gibb, & Matthew, 2012; Kapoor, et al., 2013). Por sua vez, outros estudos atribuem o uso de sertralina na gravidez ao surgimento de MC, principalmente craniossinostose, defeitos musculoesqueléticos (Um, Zhao & Sheehy, 2015) e malformações cardíacas (Huybrechts, et al., 2014).

Outro ponto de destaque, é o uso incorreto de ácido fólico, medicamento que é recomendado em protocolos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e Ministério da Saúde (MS). O ácido fólico é consenso que se deve iniciar, no mínimo, trinta dias antes da concepção e ser mantida durante os três primeiros meses de gestação, atuando na prevenção de má formação do tubo neural (Liu, Li, Ye, Ren, & Liu, 2019). Na amostra investigada, ambos os grupos usaram de forma inadequada o ácido fólico, sendo que iniciaram após a sexta semana de gestação. Essa ação é relatada em outros estudos, de diferentes regiões (Westphal, Fustinoni, Pinto, Melo, & Abrahão, 2016; Liu, et al., 2019), o que demonstra a necessidade de melhor preparo dos profissionais da saúde e planejamento familiar.

Estudos epidemiológicos no Brasil, apontam que mais de 90% das gestantes utilizam mais de um medicamento na gestação. Estudo realizado por Petuco, Lohmann & Marchese (2020) no estado do Rio Grande do Sul demonstrou que em 57,7% das gestantes utilizavam algum tipo de medicamento. No Brasil, a média de consumo de medicamentos é dois por gestante. Estudos realizados por Andrade et al. (2014) e Borges et al. (2018), demonstraram uma média de 2,42 e 3 medicamentos/gestante, respectivamente. Nesse estudo, apesar de não se obter uma diferença significativa entre os grupos quanto ao número de medicamentos, o grupo de malformados obteve uma média de 4,75 medicamentos por gestante e do grupo normal 5,38. A média foi bastante elevada e acima da média nacional, ainda levando em consideração a possibilidade de viés de memória, o que pode ter subestimado o número de medicamentos utilizados.

Diante desse contexto, o uso de substâncias químicas durante a gravidez é bastante complexo e relevante para a saúde pública. O presente estudo contribui para compreender os possíveis fatores de risco e proteção para anomalias congênitas fetais, conhecer as substâncias consumidas pelas gestantes, além de enfatizar a necessidade do planejamento da gestação, quanto aos hábitos de vidas mais saudáveis e se necessário utilizar medicamentos com maior grau de segurança.

Dentre as limitações desse estudo, apontamos que, os dados foram obtidos por auto relato, há a possibilidade de que, com o intuito de se protegerem, as participantes terem negado o consumo de álcool, de tabaco e drogas ilícitas quando entrevistadas, sendo este um fator limitante para análise destas variáveis. Outro fator de confusão é o uso concomitante de várias drogas, dificultando identificar o real fator de risco para MC. Deve-se destacar, que foram feitas análises apenas para malformações congênitas estruturais, não foram feitas análises quanto a alterações cognitivas e/ou comportamentais.

Observa-se a necessidade de campanhas preventivas demonstrando os benefícios do ácido fólico para prevenção de anomalias congênitas estruturais, conscientização sobre a importância do planejamento familiar e o perigo do uso de medicamentos na gravidez. Quando for necessário o uso de medicamentos, preferir os de maior grau de segurança, sempre avaliando o risco-benefício.

5. Conclusão

O uso de álcool, cigarro, drogas ilícitas, antibióticos, plantas medicinais e medicamentos de ação no sistema nervoso central não definiu aumento de risco para malformações estruturais fetais.

Porém, o uso de amoxicilina, espiramicina, passiflora e sertralina demonstraram associação negativa, com indicativo de efeito protetor para malformações estruturais.

Referências

Andrade, A.M., Ramalho, A.A., Koifman, R.J., Dotto, L.M.G., Cunha, M.A., & Opitz, S.P. (2014). Fatores associados ao uso de medicamentos na gestação em primigestas no município de Rio Branco, Acre, Brasil. *Cad Saúde Pública*, 30 (5), 1-6. doi: /10.1590/0102-311X00172412.

Andrade, J.V., Resende, C.T.A., Correia, J.C.F.N.S.C., Martins, C.M.B.S.C., Faria, C.C.F., Figueiredo, M.C.M., Bastos, V.M.N., Andrade, N.J.S., & Andrade, I.G.M.V. (2018). Recém-nascidos com risco de toxoplasmose congênita, revisão de 16 anos. *Sci Med*, 28 (4), ID32169. doi: 10.15448/1980-6108.2018.4.32169

Bhuiyan, M., Petropoulos, S., Gibb, W., & Matthew, S. (2012). Sertraline Alters Multidrug Resistance Phosphoglycoprotein Activity in the Mouse Placenta and Fetal Blood–Brain Barrier. *Reproductive Sciences*, 19 (4), 407-415. doi: 10.1177/1933719111424438

Boll, K.M., Bortolasci, C.C., Zaminelli, T., Veríssimo, L.F., Bacchi, A.D., & Higachi, L. (2014). Passiflora incarnata treatment during gestation and lactation: toxicological and antioxidante evaluation in Wister dams. *Braz J Pharm Sciences*, 50, 353-359. doi: doi.org/10.1590/S1984-82502014000200015

Borges, V.M., Moura, F., Cerdeira, C.D., & Barros, G.B.S. (2018). Uso de medicamentos entre gestantes de um município no sul de Minas Gerais, Brasil. *Infarma Ciências Farmacêuticas*, 30 (1), 30-43. doi: /10.14450/2318-9312.v30.e1.a2018.pp30-43

Brasil. (2019). *Ministério da Saúde*. Data SUS. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/fet10uf.def>. Acesso em 20 de janeiro de 2020

Cosme, H.W., Lima, L.S., & Barbosa, L.G. (2017). Prevalência de anomalias congênitas e fatores associados em recém-nascidos do município de São Paulo no período de 2010 a 2014. *Rev Paul Pediatr*, 35 (1), 33-38. doi: 10.1590/1984-0462/;2017;35;1;00002

Costa, D.B., Coelho, H.L.L., & Santos, D.B. (2017). Use of medicines before and during pregnancy: prevalence and associated factors. *Cad Saúde Pública*, 33 (2), e00126215. doi: /10.1590/0102-311x00126215

Daniel, S., Doron, M., Fishman, B., Koren, G., Lunenfeld, E., & Levy, A. (2019). The safety of using amoxicillin and clavulanic acid during the first trimester of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol*, 5. doi: 10.1111 / bcp.14118

Gilbert, R.E., Gras, L., Wallon, M., Peyron, F., Ades, A.E., & Dunn, DT. (2001). Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of toxoplasma gondii: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol*, 30, 1303-8. doi: 10.1093 / ije / 30.6.1303

Holness, H. (2018). High-Risk Pregnancy. *North American Nursing Clinics*, 53 (2), 241-51. doi: 10.1016 / j.cnur.2018.01.010.

Huybrechts, K.F., Palmsten, K., Avorn, J., Cohen, L.S., Holmes, L.B., Franklin, J.M., Mogun, H., Levin, R., Kowal, M., Setoguchi, S., & Hernandez-diaz, S. (2014). Use of antidepressants in pregnancy and risk of heart defects. *N Engl J Med*, 370, 2397-2407. doi: 10.1056 / NEJMoa1312828

Kapoor, A., Iqbal, M., Petropoulos, S., Ho, H.L., Gibb, W., & Mattheus, S.G. (2013). Effects of Sertraline and Fluoxetine on P-Glycoprotein at Barrier Sites: In Vivo and In Vitro Approaches. *Plos One*, 8(2), e56525. doi: 10.1371/journal.pone.0056525

Khan, H. & Nabavi, S.M. (2019). *Passiflora (Passiflora incarnata)*. Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements, 361-366. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812491-8.00049-7>

Lin, K.J., Mitchell, A.A., Yau, W.P., Louik, C., & Hernandez-Dias, S. (2012). Maternal Exposure to Amoxicillin and the Risk of Oral Clefts. *Epidemiology*, 23 (5), 699-705. doi: 10.1097/EDE.0b013e318258cb05

Liu, J., Li, Z., Ye, R., Ren, A., & Liu, J. Folic acid supplementation and risk for congenital limb reduction defects in China. *Int J Epidemiol*. 2019; 1_dyz130. doi: doi.org/10.1093/ije/dyz130

Mandelbrot, L, Kieffer, F., Sitta, R., Laurichesse-Delmas, H., Winer, N., Mesnard, L., Berrebi, A., Le Bouar, G.L., Bory, J.P., Cordier, A.G., Ville, Y., Perrotin, F., Jouannic, J.M., Biquard, F., D'Ercole, C., Houfflin-Debarge, V., Villena, I, & Thiebaut, R. (2018). Prenatal pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin therapy to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a randomized multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 219 (4), 386. doi: 10.1016 / j.ajog.2018.05.031

Muanda, F.T., Sheehy, O., & Bérard, A. (2017). Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *British Journal of Clinical*, 83 (11), 2557-2571. doi: 10.1111 / bcp.13364

Paquet, C., Yudin, M.H., & Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá. (2013). Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*, 35 (1), 78-81. doi: 10.1016/S1701-2163(15)31053-7

Petuco, L., Lohmann, P.M., & Marchese, C. (2020). Perfil epidemiológico das malformações fetais das regiões 29 e 30 da 16ª Coordenadoria Regional de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 6, e130962702. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i6.2702>

Silva, J.H., Terças, A.C.P., Pinheiro, L.C.B., França, G.V.A., Atanaka, M., & Schuller-Faccini, L. (2018). Perfil das anomalias congênitas em nascidos vivos de Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016. *Epidemiol Serv Saúde*, 27 (3), e2018008. doi: 10.5123/s1679-49742018000300017

Um, B., Zhao, J.P., & Sheehy, O. (2015). Sertraline use during pregnancy and the risk of serious malformations. *Am J Obstet Gynecol*, 212 (6), 795.e1-795.e12. doi: 10.1016 / j.ajog.2015.01.034.

Um, K., Nelke, K., Pawlas, K., & Gerber, H. (2015). Risk factors involved in orofacial cleft predisposition - review. *Open Med (Guerras)*, 10 (1), 163-75. doi: 10.1515 / med-2015-0027

Westphal, F., Fustinoni, S.M., Pinto, V.L., Melo, P.S., & Abrahão, A.R. (2016). Association of gestational age with the option of pregnancy termination for fetal abnormalities incompatible with neonatal survival. *Einstein*, 14 (3), 1-8. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3721.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Fernanda Sardinha de Abreu Tacon – 20%

Marcos Rassi Fernandes – 16%

Carolina Leão de Moraes – 16%

Natália Cruz e Melo – 16%

Marcos Rassi Fernandes Filho – 16%

Waldemar Naves do Amaral – 16%