

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Impacto do transtorno de ansiedade e o uso de ansiolíticos na
gravidez.**

Alessandra Zorzete Brisolla de Campos

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Cristina Northfleet de
Albuquerque

São Paulo

2021

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
.....	
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAIS E MÉTODOS	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
5. CONCLUSÃO	19
6. BIBLIOGRAFIA	20

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
PIG	<i>Pequeno para idade gestacional</i>
BPN	<i>Baixo peso ao nascer</i>
HPA	<i>Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal</i>
SNC	<i>Sistema Nervoso Central</i>
TAG	<i>Transtorno de ansiedade generalizado</i>
TOC	<i>Transtorno obsessivo compulsivo</i>
ISRS	<i>Inibidores seletivos da recaptção da serotonina</i>
OMS	<i>Organização Mundial da Saúde</i>
SNRI	<i>Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina</i>

RESUMO

Campos, A. Z. B. **Impacto do transtorno de ansiedade e o uso de ansiolíticos na gravidez**, 2021. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Ansiedade, Gravidez, Ansiolíticos

INTRODUÇÃO: A ansiedade é uma doença que possui mecanismo complexo e afeta significativamente mulheres em idade reprodutiva. Fatores genéticos, sociais e hormonais contribuem para essa estatística e torna-se importante considerar os impactos dessa doença durante a gravidez. A ansiedade pode contribuir para o aumento do risco de nascimentos prematuros, nascimentos de bebês abaixo do peso e outras comorbidades. **OBJETIVO:** Este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre os principais riscos que o transtorno de ansiedade e os medicamentos usados no seu tratamento podem apresentar ao serem administrados durante a gravidez. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Para este estudo de revisão bibliográfica foram utilizadas bases eletrônicas de dados como *PubMed*, *Portal de Periódicos Capes* e *Google Scholar*. A pesquisa foi realizada por meio de artigos publicados nos últimos 15 anos que envolveram estudos clínicos e pré-clínicos relacionados ao transtorno de ansiedade e ao uso de ansiolíticos em grávidas. **RESULTADOS:** A presença de transtornos de ansiedade constitui um importante fator a ser considerado no pré-natal de uma gestante. A condição em si pode ser responsável por diversos problemas causados ao bebê ou ainda a mãe. De forma geral é recomendado o tratamento dessas mães mesmo que os medicamentos utilizados cheguem ao feto através da placenta. A gestante que está sob tratamento medicamentoso deve estar ciente dos riscos e benefícios do tratamento, sendo orientada por um profissional sobre qual o tratamento mais seguro possível. É recomendada a utilização de

medicação apenas quando necessário, sendo necessário uma integração multidisciplinar para o acompanhamento da gestante, incluindo obstetra, psicólogo, psiquiatra etc. Benzodiazepínicos devem ser evitados no primeiro trimestre, visto que é a fase de fechamento dos lábios e da fenda palatina, e devem ser priorizados antidepressivos cujos níveis plasmáticos possam ser monitorados. De forma geral é preferível a administração de um medicamento em dose mais alta do que vários em doses mais baixas, para minimizar as exposições fetais. Também, é recomendado o uso de medicamentos mais antigos em detrimento dos mais atuais, por possuírem mais estudos e trazerem uma maior garantia de segurança. **CONCLUSÃO:** Os riscos que a ansiedade não tratada e o uso de ansiolíticos podem apresentar para gestantes devem ser mais amplamente estudados. Profissionais da saúde devem estar devidamente informados e aptos a auxiliar a mãe na decisão da melhor forma de tratamento. O acompanhamento da gestante durante todo o período de gestação é primordial para que o tratamento seja feito de forma adequada e os riscos da medicação sejam monitorados.

1. INTRODUÇÃO

Durante o período da gravidez alterações fisiológicas, psíquicas, hormonais e sociais se fazem presentes, contribuindo para aumentar o risco de sofrimento emocional e de morbidade psiquiátrica para a mulher. (SILVA et al., 2017a)

Segundo a OMS, mais de 260 milhões de pessoas vivem com transtorno de ansiedade no mundo (WORLD MENTAL HEALTH DAY 2017 - MENTAL HEALTH IN THE WORKPLACE, [s.d.]), sendo que as diferenças entre os gêneros ocorrem principalmente nas taxas de transtornos mentais mais comuns - depressão, ansiedade e queixas somáticas. Esses transtornos, nos quais as mulheres predominam, afetam cerca de 1 em cada 3 pessoas na comunidade e constituem um grave problema de saúde pública. (MENTAL HEALTH AND SUBSTANCE

USE, [s.d.]) Além disso, um estudo realizado em 2017 no sul de Minas Gerais mostrou que a prevalência do transtorno de ansiedade em gestantes foi de 26,8%, sendo mais frequente no terceiro trimestre, chegando a 42,9%.(SILVA et al., 2017b)

Esses transtornos de ansiedade se referem a um grupo de doenças mentais que podem ser caracterizadas através de sentimentos de ansiedade e medo, podendo incluir transtorno de ansiedade generalizada (TAG), fobias, síndrome do pânico, fobia social, transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e estresse pós-traumático. (OMS - DEPRESSION AND OTHER COMMON MENTAL DISORDERS GLOBAL HEALTH ESTIMATES, [s.d.]

Atualmente os conceitos da etiologia dos transtornos de ansiedade incluem a interação de diversos fatores psicossociais, podendo ocorrer devido a adversidades durante a infância, trauma ou estresse. Também, devido a uma vulnerabilidade genética que se manifesta em disfunções neuropsicológicas e neurobiológicas. Evidências mostram que biomarcadores potenciais para transtornos de ansiedade ainda precisam ser elucidados para serem usados como formas de reconhecer uma predisposição à doença. (BANDELOW; MICHAELIS; WEDEKIND, 2017)

Segundo a OMS, no continente americano a estimativa de mulheres que sofrem de ansiedade chega a cerca de 7,7% (OMS - DEPRESSION AND OTHER COMMON MENTAL DISORDERS GLOBAL HEALTH ESTIMATES, [s.d.]), sendo superior as taxas dos outros continentes, conforme mostra a figura abaixo:

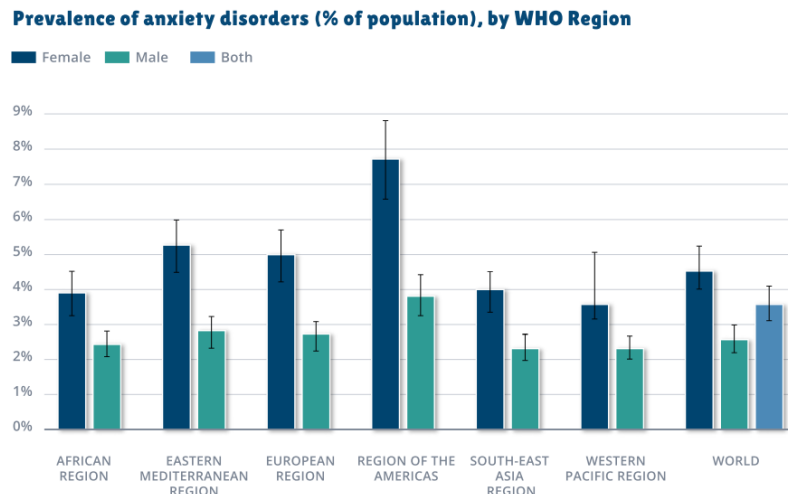


Figura 1: Prevalência de transtornos de ansiedade por Região. Fonte: OMS, 2017

Indivíduos com esse transtorno possuem uma desregulação nos circuitos da ansiedade (BABAIEV; CHATAIN; KRUEGER-BURG, 2018), podendo estimular excessivamente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Em indivíduos saudáveis esse circuito é ativo com bem menos frequência. (GIACOBBE; FLINT, 2018)

A serotonina mostrou-se capaz de inibir esse circuito da ansiedade/medo. Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), que são primeira linha de tratamento para vários transtornos de ansiedade, mostraram diminuir a atividade neurobiológica no circuito do córtex pré-frontal ventromedial contra estímulos aversivos. Acredita-se que o córtex pré-frontal dorsolateral desempenha um papel primordial na regulação das emoções através do exercício de controle cognitivo de cima para baixo nas estruturas límbicas, especialmente por meio de processos atencionais (GIACOBBE; FLINT, 2018)

Apesar de ser uma doença muito relevante e que vem crescendo ao longo dos anos, os transtornos de ansiedade ainda são subdiagnosticados e tratados devido a sua ampla variedade de sintomas e grande intersecção com outras doenças psiquiátricas. (BABAIEV; CHATAIN; KRUEGER-BURG, 2018)

Esse argumento de que os casos de ansiedade são pouco tratados é confirmado por um estudo grande feito na Europa, que mostrava que apenas 20,6% dos participantes procuraram ajuda profissional. Desses participantes que buscaram ajuda, apenas 23,2% receberam qualquer tipo de tratamento, 19,6% receberam apenas tratamento psicológico, 30,8% receberam apenas o tratamento medicamentoso e 26,5% receberam tanto o tratamento psicológico quanto o medicamentoso, que é comprovadamente o mais eficaz. (BANDELOW; MICHAELIS; WEDEKIND, 2017)

Em contrapartida, um estudo de meados de 2016 mostrou que 10% das americanas grávidas com plano de saúde privado receberam alguma prescrição para medicamentos psicotrópicos, sendo desses, 24,4% foram diagnosticadas com ansiedade. (KB; A; DR, 2016) Também nos EUA, cerca de 55% a 94% dos pacientes com transtornos de ansiedade são tratados com benzodiazepínicos. (BANDELOW; MICHAELIS; WEDEKIND, 2017)

Da mesma forma, estudos Europeus também mostraram alta taxa de uso de benzodiazepínicos por longos períodos. Entretanto, esse tipo de tratamento pode ser associado com a depressão do sistema nervoso central (SNC), levando a fadiga, tempo de reação aumentado, tontura, habilidades de direção prejudicadas, entre outros. Também, após uso prolongado de benzodiazepínicos, alguns pacientes podem se tornar dependentes, principalmente naqueles com predisposição para uso de substâncias. (BANDELOW; MICHAELIS; WEDEKIND, 2017)

Como possibilidades de tratamento do transtorno de ansiedade temos a terapia cognitivo-comportamental e medicamentos (ISRSs, SNRIs, benzodiazepínicos e azapironas), que tem efeito através da modulação cortical, aumentando a atividade da amígdala ou através da diminuição dos estímulos de ameaça. Normalmente a escolha do tratamento inicial é feita de acordo com a gravidade dos sintomas, presença de comorbidades, além da discussão do risco-benefício para aquela paciente específica. (GIACOBBE; FLINT, 2018)

Não existe um consenso sobre as próximas etapas para os transtornos de ansiedade resistentes ao tratamento, entretanto as opções terapêuticas incluem a combinação de terapia cognitivo-comportamental e medicação antidepressiva, além de estratégias de melhoramento utilizando pregabalina, gabapentina e quetiapina. (GIACOBBE; FLINT, 2018)

A ansiedade quando ocorre em relação a gravidez em particular é ainda mais potente. Exposição ao racismo, preconceito, tensão crônica e sintomas depressivos em mães durante a gravidez estão associados a bebês com baixo peso ao nascer, com consequências para o desenvolvimento infantil. (SCHETTER; TANNER, 2012)

Para lidar com a doença, muitas vezes se faz necessário o uso de medicamentos. Entretanto, o uso de medicamentos na gestação e lactação representa um desafio para os profissionais de saúde, uma vez que implica em uma ação potencialmente causadora de danos, não apenas para a mulher, mas também para o filho. A maior parte dos fármacos administrados às mulheres grávidas atravessa a barreira placentária e expõe o embrião em desenvolvimento a seus efeitos farmacológicos durante o período de gestação e amamentação. Por isso, alguns princípios básicos devem ser observados pelos profissionais de saúde para que possam realizar a correta prescrição de medicamentos, analisando a relação riscos/ benefícios, experiência prévia da mãe com o fármaco e suas propriedades, tais como a meia-vida, dose apropriada, via e horário de administração, tempo de ação, entre outros (RIBEIRO et al., 2013)

Considerando os períodos da gestação, o primeiro trimestre é o mais complexo e que possui o maior risco de prejudicar o feto de alguma forma. Isso porque é justamente nessa fase quando ocorrem as principais transformações embriológicas, sendo necessário tomar um cuidado redobrado na administração de medicamentos durante o período embrionário. (RIBEIRO et al., 2013)

Um artigo recente publicado no New York Times ressaltou como doenças psiquiátricas na gravidez permanecem estigmatizadas e repletas de decisões complexas para as futuras mães.(KB; A; DR, 2016)

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico dos principais riscos que o transtorno de ansiedade e os medicamentos ansiolíticos podem trazer ao serem administrados durante a gravidez.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa e critérios

Este trabalho é uma revisão de literatura científica/especializada. A pesquisa de dados foi realizada em bancos de científicos como: PubMed, Web of Science, Google Scholar e Scopus, além de sítios eletrônicos de instituições públicas e privadas.

A pesquisa foi realizada por meio de artigos publicados no período de 2006 a 2021, utilizando as palavras-chaves, em português e inglês: ansiedade, ansiedade + gravidez, gravidez + farmacodinâmica, gravidez + farmacocinética, ansiedade + fisiopatologia, ansiedade + mulheres, ansiolíticos + gravidez.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Ansiedade na gravidez

Confirmando uma crença presente em muitas sociedades de que o estado psicológico da mãe pode afetar o feto, o transtorno de ansiedade é considerado como um fator de risco para o desenvolvimento da gravidez. Visto que sua presença pode comprometer o feto, estando associado a resultados neonatais negativos, como a prematuridade, baixo peso ao nascer, escores inferiores de Apgar, déficit no desenvolvimento fetal, além de efeitos a longo prazo sobre o desenvolvimento físico e psicológico dos filhos, e a complicações obstétricas, como sangramento vaginal e ameaça de aborto. (SILVA et al., 2017a)

As evidências de resultados adversos no desenvolvimento neurológico da criança devido aos efeitos do estresse materno, depressão e ansiedade na gravidez são substanciais, por meio de um processo conhecido como 'programação fetal'. Modelos animais utilizados em pesquisas indicam que o sofrimento materno influencia negativamente o aprendizado de longo prazo, o desenvolvimento motor e o comportamento da prole. As evidências sugerem que isso ocorre por meio de efeitos no desenvolvimento do sistema nervoso fetal e alterações no funcionamento dos eixos hipotálamo-adrenal hipotalâmico (HPA) materno e fetal. (KINSELLA; MONK, 2009)

Além disso, assim como a depressão no pré-natal, a ansiedade durante essa fase da vida é um dos principais fatores de risco para a depressão pós-parto. (NORHAYATI et al., 2015)

A ansiedade durante o período da gravidez pode vir de um quadro de ansiedade generalizado, ou pode começar devido as preocupações que a gravidez traz. Existem poucas evidências que pacientes com quadro de ansiedade generalizada tenham seu quadro piorado durante a gravidez, entretanto, esse período pode ser mais propício ao desenvolvimento ou a piora de outros quadros

de transtornos de ansiedade. Como por exemplo, grávidas tem uma prevalência de aproximadamente o dobro em relação a população geral em relação ao transtorno obsessivo compulsivo (TOC). (KL et al., 2020)

Ao analisar especificamente os períodos da gestação, o terceiro trimestre demonstrou níveis de ansiedade mais elevados, muito provavelmente devido à proximidade ao parto. Também, poderia ser explicado através da percepção que muitas grávidas possuem de que a gestação e o parto são momentos de vulnerabilidade, gerando sentimentos de medo e apreensão, até mesmo em mulheres que já tiveram outros filhos. (SILVA et al., 2017a)

Quando feita a comparação, grávidas que exerciam uma profissão e trabalhavam fora de casa tiveram chances consideravelmente menores de desenvolver um transtorno de ansiedade do que mulheres que tinham como sua função serem donas de casa. (SILVA et al., 2017a)

Em estudos, a ansiedade materna foi relacionada com maiores chances para pré-eclâmpsia ou eclâmpsia sem o descolamento prematuro da placenta. (G et al., 2019). Também foi relacionada ao nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, problemas emocionais e de desenvolvimento da criança. (MIZUNO; TAMAKOSHI; TANABE, 2017) Ainda, mães que se encontravam em faixas mais elevadas de ansiedade possuíam risco aumentado para bebês pequenos para a idade gestacional (PIG), principalmente com crianças do sexo masculino.(KB; A; DR, 2016)

Também, foi mostrado que a atividade fetal, o padrão de sono e os movimentos dentro do útero são influenciados pelo estado psíquico da mãe, sugerindo que o humor da mãe poderia também afetar o desenvolvimento do sistema nervoso central. Por sua vez, mãe extremamente ansiosas tiveram fetos que passavam mais tempo em “sono tranquilo” e eram menos ativas durante o “sono ativo” do que fetos de mães sem essa doença. Em um estudo realizado em 2004, foi analisada a relação entre a atividade fetal e os níveis de cortisol da mãe entre a 20ª e 28ª semanas de gestação. Os resultados mostraram que os níveis

desse hormônio na mãe estavam expressivamente relacionados com o aumento da atividade fetal e inversamente relacionados com o peso fetal estimado. Esses achados sugerem que a ansiedade prévia a gravidez pode afetar a função placentária, que é responsável por regular a exposição fetal ao cortisol materno. (KINSELLA; MONK, 2009)

Considerando apenas mulheres com ansiedade devido a gravidez, as chances de ter resultados ruins no nascimento aumentam consideravelmente, de modo que o bebê pode ter baixo peso ao nascer (BPN) ou ser prematuro. Segundo estudos, os riscos de um parto prematuro aumentam cerca de 37% quando o quadro de ansiedade se relaciona a aceitação da gravidez, 60% quando se relacionam com a preparação para parir e 54% quando relacionado ao medo da dor e perda de controle. (KL et al., 2020) Ressaltando como o acompanhamento psicológico da mãe durante todo o período de gestação é de extrema importância.

Ao analisar os riscos relacionados ao parto, mulheres com transtorno de ansiedade apresentaram maiores chances de parto instrumental e cesarianas de emergência, mostrando que essa condição contribui como um fator dificultador de um parto natural. (G et al., 2019) Especificamente a ansiedade relacionada a gravidez é associada ao aumento dos hormônios do estresse, incluindo a epinefrina e norepinefrina. Os altos níveis desses hormônios estão ligados com menor atividade contrátil do útero, prolongando o trabalho de parto. Essa condição também foi relacionada com aumento de sangramentos vaginais, partos prematuros, utilização de medicamentos durante o parto, além de parto induzido. (J et al., 2020)

A quantidade de abortos também mostrou uma relação importante com a ansiedade no período da gravidez. Indo de contramão ao esperado, o número de abortos e a ansiedade mostrou uma relação inversa, de modo que grávidas que tiveram um maior número de abortos em gestações anteriores não apresentaram nenhum sintoma de ansiedade. (SILVA et al., 2017a)

Ao analisar especificamente os mecanismos do sistema neuroendócrino subjacentes, acredita-se que a hiperativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e do eixo simpático-adrenal-medular tem impacto no desenvolvimento e crescimento da criança durante a gravidez, e até mesmo após seu nascimento. (MIZUNO; TAMAKOSHI; TANABE, 2017)

Quanto a influência do estado psíquico da mãe no neurodesenvolvimento do feto, evidências mostram que mães com transtorno de ansiedade possuem maior risco de terem crianças com problemas em seu neurodesenvolvimento, assim como risco elevado para futuras doenças mentais. Também, pode se relacionar com crianças que tem dificuldade em lidar com suas emoções enquanto mais jovens, podendo ainda afetar toda a infância e adolescência, chegando a afetar o eixo HPA, podendo causar déficit de atenção e TDAH. (KINSELLA; MONK, 2009)

É importante citar também, que a combinação de transtorno de ansiedade e depressão em grávidas possui um impacto ainda maior. Essas gestantes possuem uma maior incidência de crianças com BPN do que aquelas que possuem apenas uma dessas condições. (KL et al., 2020)

Por todos os riscos trazidos a mãe e ao bebê citados anteriormente, torna-se de extrema importância que os profissionais da saúde que tratam essas mulheres procurem ativamente entender e averiguar os efeitos das mudanças físicas, sociais e ambientais na vida dessas mães de acordo com os padrões e características de cada uma das pacientes em seus cuidados. (MIZUNO; TAMAKOSHI; TANABE, 2017)

Além disso, estudos indicam que o suporte pré-natal deve focar também em aspectos do transtorno de ansiedade que são relacionados com a gravidez e sua aceitação (alterações do corpo e desconfortos), preparação para o parto (alinhando expectativas, medidas de controle da dor, plano de parto), além de preocupações com seu bem estar e o da criança. (KL et al., 2020)

4.2. Uso de ansiolíticos na gravidez

O uso de medicamentos durante o período de gestação é complicado devido a quantidade de estudos disponíveis para determinar quais medicamentos são eficazes, como as mudanças no peso e no metabolismo podem interferir na dosagem e quais medicações estão disponíveis e são eficazes no tratamento de doenças psiquiátricas durante a gravidez. (PAYNE, 2019)

Dessa forma, no caso de pacientes que possuem doenças psiquiátricas o ideal seria se planejar para a gestação antes de estar grávida. De modo geral, o psiquiatra deveria conversar com todas suas pacientes e discutir sua vontade ou não de ter filhos, a segurança dos medicamentos que ela já faz uso no caso de uma gravidez, e formas de contracepção. Em caso de a paciente ter o desejo de ser mãe, o planejamento para engravidar deveria ser feito com 6 a 12 meses de antecedência, para que seja viável acompanhar a adaptação da mãe aos medicamentos, fazer possíveis trocas e garantir que mãe esteja estável desde o início da gestação. Entretanto, nos Estados Unidos (EUA) a taxa de gravidezes não planejadas chega a 50%, fazendo com que os médicos devam estar preparados para lidar com a utilização da medicação durante a gravidez. (PAYNE, 2019)

O primeiro trimestre de gestação pode ser considerado o mais delicado, por ter maior risco de dano ao feto. Isso acontece pois é nessa fase do desenvolvimento que as principais transformações embriológicas acontecem, sendo primordial que o cuidado na administração de medicamentos durante o período embriogênico seja redobrado. (RIBEIRO et al., 2013)

O FDA (Food and Drug Administration), órgão regulatório americano, desde 1975 adotou uma classificação dos medicamentos de acordo com seu risco associado ao uso durante a gravidez, visando orientar e auxiliar o prescritor na escolha terapêutica mais adequada para a gestante. Os medicamentos são

classificados em 5 categorias (A, B, C, D e X), crescentemente, de acordo com o grau de riscos à gestação, se baseando majoritariamente no primeiro trimestre da gestação.(RIBEIRO et al., 2013)

A tabela abaixo ilustra essas informações:

Categoria de risco A	Estudos em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro e demais trimestres;
Categoria de risco B	Estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos no ser humano;
Categoria de risco C	Relatos em animais revelaram efeitos adversos no feto. Não há estudos controlados em mulheres e animais. Os fármacos devem ser ministradas somente se o benefício justificar o potencial teratogênico;
Categoria de risco D	Há evidência positiva de risco fetal e humano, porém os benefícios do uso em gestantes podem ser aceitáveis;
Categoria de risco X	Estudos em animais ou seres humanos revelaram efeitos deletérios sobre o feto que ultrapassam os benefícios.

Tabela 1: Classificação do Risco dos Medicamentos para Uso na Gravidez de acordo com a FDA. Fonte:(RIBEIRO et al., 2013)

Já na gestação, através de mecanismos ainda não completamente esclarecidos, o sistema cardiovascular feminino apresenta um aumento de 40% a 50% do volume sanguíneo, aumento do volume hídrico corporal total, aumento do débito cardíaco e, como consequência o aumento do volume de distribuição de medicamentos hidrofílicos. Devido a essa alteração, uma diminuição da concentração circulante desse tipo de medicamento ocorre, sendo necessário um aumento da dose inicial e de manutenção e monitoramento de fármacos hidrofílicos para obter concentração plasmática terapêutica ideal. (ANDRADE et al., 2017)

Além disso, o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular e a eliminação de medicamentos também aumentam, e acontecem mudanças na ativação de enzimas do fígado. Grande parte dessas mudanças nas enzimas hepáticas são hormônio dependentes, podendo resultar tanto no aumento quanto na diminuição da liberação dos medicamentos. (PAYNE, 2019)

Ainda hoje, as decisões para escolher a melhor forma de tratamento acabam sendo feitas com poucos dados. Também, é importante entender que o

uso de medicamentos psicotrópicos na gravidez seria basicamente um “marcador” para uma população de mulheres com diferentes fatores de risco em comparação com as grávidas no geral. (PAYNE, 2019)

Esses fatores de risco, incluindo comportamentos relacionados à saúde, doenças associadas e outras características, podem influenciar nos resultados de estudos que visam examinar os riscos de exposição in utero de um medicamento psicotrópico a uma criança. Por exemplo, diabetes, obesidade, tabagismo e uso de substâncias são mais comuns em pacientes com doenças psiquiátricas do que na população em geral. Estudos que não controlaram a doença psiquiátrica subjacente e seus comportamentos e características podem encontrar associações entre medicamentos psicotrópicos e resultados que não são causados diretamente pela exposição ao medicamento em si, mas por características e comportamentos que são mais prevalentes na população de pacientes que tomam medicamentos psicotrópicos durante a gravidez. (PAYNE, 2019)

Apesar de não haver aprovação do FDA para nenhum psicotrópico (a maioria das drogas são categoria C – ausência de estudos em humanos, riscos não podem ser excluídos), muitos são utilizados pelos médicos e parecem ser relativamente seguros. A maior parte dessas drogas atravessam a barreira placentária, mas o risco de teratogenia é bem estabelecido para poucos psicotrópicos, sendo maior no início da gestação, especialmente no primeiro trimestre. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012b).

A placenta é composta de uma forma que permite a seletividade dependente da característica de lipossolubilidade dos medicamentos, de forma que substâncias lipofílicas tendem a sofrer difusão rápida na placenta e penetrar mais facilmente na circulação fetal. (ANDRADE et al., 2017)

Quando analisadas as opções de tratamento, de maneira geral é mais recomendada a utilização de um único medicamento em doses maiores do que várias medicações diferentes durante a gravidez e a troca de medicamentos

aumenta a exposição do bebê. Medicamentos com menos metabólitos, maior ligação às proteínas (diminui a passagem na placenta) e menos interações com outros medicamentos deveriam ser priorizados. (ACOG PRACTICE BULLETIN CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR, [s.d.]

Os benzodiazepínicos reduzem os sintomas da ansiedade através da estimulação do receptor GABA, sendo comumente usados no tratamento da ansiedade na gravidez. Um estudo mostrou que 3,9% das grávidas recebem prescrição de benzodiazepínicos, enquanto 1,2% recebem a prescrição de uma combinação de antidepressivos e benzodiazepínicos. (KB; A; DR, 2016)

A utilização de benzodiazepínicos durante a gravidez vem sendo contraditória. Já foi associada com casos de toxicidade perinatal, incluindo desregulação da temperatura, apneia, redução nas pontuações de Apgar e hipotonia. (PAYNE, 2019) Também, pode levar à síndrome de abstinência no recém-nascido e à sedação. O potencial teratogênico não está totalmente esclarecido. Caso seja extremamente necessário, a preferência em seriam os de meia-vida curta e com ausência de metabólitos ativos. O alprazolam e o lorazepam preenchem estes critérios. Como o primeiro tem maior associação com fenda palatina, além de, pela maior potência, estar associado a síndrome de abstinência mais intensa, o lorazepam é o preferido. Em pacientes portadoras do transtorno de ansiedade, tem se dado preferência ao uso de antidepressivos tricíclicos ou inibidores de recaptção de serotonina, os quais não têm demonstrado relação com a ocorrência de malformações. (PSYCHIATRY ON LINE BRAZIL, [s.d.]

Por outro lado, benzodiazepínicos como o diazepam e o clordiazepóxido atravessam placenta muito rapidamente, ainda mais no final da gravidez, e a sua concentração no cordão umbilical ou no sangue de bebê pode chegar a ser maior que a encontrada no mesmo instante no sangue materno. Para o diazepam, os níveis séricos do bebê chegam a ser cerca de 3 vezes maiores do que na circulação materna. Ainda, os efeitos teratogênicos do Diazepam e seu principal metabólito, o desmetildiazepam, tem sido muito estudado na gravidez, mas ainda

restam muitas questões a serem esclarecidas. (PSYCHIATRY ON LINE BRAZIL, [s.d.]

De modo geral, benzodiazepínicos devem ser evitados no primeiro trimestre da gestação, em especial da sexta à nona semana, período no qual acontece o fechamento dos lábios e da fenda palatina. Caso necessário, devem ser usados nas menores doses possíveis. (AMORIM; RODRIGUES; MARCELA³, [s.d.]

Fetos expostos a ISRS em combinação com benzodiazepínicos tiveram maior incidência de defeitos congênitos no coração, mesmo quando controlando a condição da mãe. (PAYNE, 2019) Entretanto, existem poucas evidências de que seu uso pode gerar algum risco em relação a perda do bebê. (KB; A; DR, 2016)

Quanto a utilização de antidepressivos para o tratamento da ansiedade, estudos mostram que existe o risco de mal formação cardíaca devido a sua utilização durante o primeiro trimestre. Somado a isso, o uso de antidepressivos vem sendo associado com risco aumentado para o acontecimento de abortos espontâneos, partos prematuros, bebês natimortos e com disfunções endócrinas e metabólicas. Ainda assim, estudos mais recentes mostram que o uso de antidepressivos, principalmente os pertencentes a classe dos ISRS é favorável em relação a opção de expor a mãe a doença não tratada. (BANDELOW; MICHAELIS; WEDEKIND, 2017)

Exemplos de drogas dessa classe que são relativamente seguros seriam Fluoxetina, a Paroxetina, o Citalopram e a Sertralina. Entretanto, estudos mostram que recém-nascidos expostos a estas medicações podem sentir inquietação, tremores e irritabilidade, além de outros efeitos, mas todos se mostraram passageiros em até duas semanas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012b).

Ainda assim, a fluoxetina se sobressai como a que possui a maior quantidade de estudos e isenta de maiores riscos. Entretanto, ela possui uma meia-vida prolongada, sendo preferível a sertralina dentre os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS). (DA et al., [s.d.]

Considerando mulheres grávidas, o risco de um transtorno de ansiedade não tratado deve ser pesado em relação ao possível risco que a criança pode ser exposta devido a utilização de medicamentos. (BANDELOW; MICHAELIS; WEDEKIND, 2017) Além do tratamento medicamentoso, os transtornos ansiosos podem ser tratados através da terapia cognitivo comportamental, visando ao controle dos sintomas ansiosos e constituindo uma alternativa a prescrição de psicotrópicos na gestação. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012b).

Em caso de mulheres que já faziam o uso de medicamentos para o tratamento da ansiedade antes da gravidez, a melhor forma de abordagem seria revisar o fármaco utilizado baseado em princípios definidos. Considerando que o bebê já está sendo exposto, mesmo que seja necessário interromper alguns medicamentos, o ideal é fazê-lo de forma controlada e lógica. É comum que mulheres que fazem o tratamento com medicamentos mais novos mude para um medicamento mais antigo que tenha mais evidências de segurança durante a gravidez. (PAYNE, 2019)

De modo geral, o plano de tratamento deve incluir psicoterapia, farmacoterapia e outros tipos de intervenção, que devem ser escolhidos depois de considerar fatores individuais, as preferências da paciente, histórico com outros tratamentos, gravidade da doença, custo do tratamento, etc. (BANDELOW; MICHAELIS; WEDEKIND, 2017) Ainda, grávidas deveriam ser educadas a detectar precocemente os sinais de toxicidade dos medicamentos nelas e em seus bebês. (MENON, 2018)

Ao avaliar a segurança do tratamento, deveria ser considerado não somente as malformações anatômicas, mas também a teratogenicidade comportamental de longo prazo. As informações sobre problemas comportamentais causados pela ingestão de medicamentos psicotrópicos durante a gravidez são limitadas, mas está claro que mães não tratadas podem causar abandono e separação materna, com seus potenciais efeitos adversos na vida adulta. (KOHEN, 2004)

Sendo assim, para dispensar um atendimento adequado às necessidades da gestante e do recém-nascido, é necessário que os profissionais de saúde detenham o conhecimento básico sobre a classificação de risco em que determinados medicamentos se enquadram. Esses riscos podem ser avaliados considerando o período gestacional de maior risco para o consumo de medicamentos; se os metabólitos destes medicamentos são capazes de atravessar a barreira placentária (ANDRADE et al., 2017)

Por fim, é obrigação dos profissionais da saúde informar mulheres em idade fértil sobre a utilização de medicamentos na gravidez, ressaltando o perigo potencial da automedicação, os efeitos adversos desses medicamentos tanto para elas quanto a criança. O farmacêutico se torna muito importante nesse cenário de prevenção, por ser o último a ter contato com a paciente na dispensação. (RIBEIRO et al., 2013)

5. CONCLUSÃO

O tratamento dos transtornos de ansiedade no período da gestação é importante para garantir a relação saudável entre mãe e filho e a saúde de ambos. Dependendo da gravidade da condição na mãe, o tratamento pode ser realizado através de terapia ou com a utilização de fármacos, devendo ser discutido individualmente com cada gestante, levando diversos pontos em consideração.

Os impactos da utilização de medicamentos para o tratamento da ansiedade podem variar dependendo do tipo de medicamento, condições da paciente e período da gestação. Idealmente, o recomendado seria que fosse feito um planejamento prévio da gravidez, com uma equipe multidisciplinar para que quando a gravidez acontecesse, a mãe já estivesse adaptada a um medicamento que infere menos risco a ela e ao bebê. Ainda assim, que o tratamento deve ser realizado com a menor dose possível para atingir efeito terapêutico.

Outro ponto importante seria a falta de informação das mulheres sobre os riscos da utilização da medicação, ou até mesmo a falta dela, somado a dificuldade de encontrar informações conclusivas e consistentes que orientem na escolha do tratamento, tornando o processo da escolha mais segura possível ainda mais complicado.

Por esse e os outros motivos, os profissionais de saúde são essenciais no papel de informar e auxiliar na tomada de decisão dessas pacientes. Todos eles devem ser aptos a explicar e elucidar todos os pontos necessários (como os riscos, benefícios, dificuldades) para fazer essa escolha tão difícil e pessoal, acolhendo a mulher e a tornando confiante em relação ao tratamento escolhido. Ainda, deve ser feito o acompanhamento individualizado do estado psíquico dessa mulher e do medicamento utilizado, visando prevenir qualquer complicação.

Por fim, seria necessária uma maior quantidade de estudos sobre o uso seguro de ansiolíticos em gestantes, apesar de todas as barreiras presentes visando não expor gestantes a testes, de modo que os efeitos colaterais da doença e do tratamento fiquem mais detalhados. Outra opção seria a tentativa de desenvolvimento de medicamentos voltados ao tratamento da ansiedade em gestantes, visto a alta prevalência da doença em mulher, ainda mais nesse período.

7. BIBLIOGRAFIA

ACOG PRACTICE BULLETIN CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR. [S. l.], [s.d.]. Disponível em: www.reprotox.org. Acesso em: 10 out. 2021.

AMORIM, Isadora¹; RODRIGUES, Luana; MARCELA³, Rocha. **EVALUATION OF THE USE OF PSYCHOACTIVE DRUGS DURING THE PERIOD OF PREGNANCY AND LACTATION.** [s.l: s.n.].

ANDRADE, Andréia Moreira; RAMALHO, Alanderson Alves; OPITZ, Simone Perufo; MARTINS, Fernanda Andrade; KOIFMAN, Rosalina Jorge. FARMACOCINÉTICA E MECANISMOS DE TERATOGENICIDADE DOS MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DA LITERATURA. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 100–107, 2017. DOI: 10.14450/2318-9312.v29.e2.a2017.pp100-107. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=1929>. Acesso em: 28 fev. 2021.

BABAEV, Olga; CHATAIN, Carolina Piletti; KRUEGER-BURG, Dilja. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. **Experimental & Molecular Medicine**, [S. l.], v. 50, n. 4, p. 18, 2018. DOI: 10.1038/S12276-018-0063-8. Disponível em: </pmc/articles/PMC5938054/>. Acesso em: 25 set. 2021.

BANDELOW, Borwin; MICHAELIS, Sophie; WEDEKIND, Dirk. Treatment of anxiety disorders. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 93, 2017. DOI: 10.31887/DCNS.2017.19.2/BBANDELOW. Disponível em: </pmc/articles/PMC5573566/>. Acesso em: 10 out. 2021.

DA, Secretário et al. SECRETARIA DA SAÚDE. [S. l.], [s.d.]. Disponível em: www.saude.ce.gov.br. Acesso em: 1 nov. 2021.

G, Rejnö et al. Maternal anxiety, depression and asthma and adverse pregnancy outcomes - a population based study. **Scientific reports**, [S. l.], v. 9, n. 1, 2019. DOI: 10.1038/S41598-019-49508-Z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31511586/>. Acesso em: 10 out. 2021.

GIACOBBE, Peter; FLINT, Alastair. Diagnosis and Management of Anxiety Disorders. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/continuum>. Acesso em: 25 set. 2021.

J, Hoyer; G, Wieder; M, Höfler; L, Krause; HU, Wittchen; J, Martini. Do lifetime anxiety disorders (anxiety liability) and pregnancy-related anxiety predict complications during pregnancy and delivery? **Early human development**, [S. l.],

v. 144, 2020. DOI: 10.1016/J.EARLHUMDEV.2020.105022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220767/>. Acesso em: 20 set. 2021.

KB, Dalke; A, Wenzel; DR, Kim. Depression and Anxiety During Pregnancy: Evaluating the Literature in Support of Clinical Risk-Benefit Decision-Making. **Current psychiatry reports**, [S. l.], v. 18, n. 6, 2016. DOI: 10.1007/S11920-016-0698-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27091646/>. Acesso em: 10 out. 2021.

KINSELLA, Michael T.; MONK, Catherine. **Impact of maternal stress, depression and anxiety on fetal neurobehavioral development****Clinical Obstetrics and Gynecology**NIH Public Access, , 2009. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3181b52df1. Disponível em: </pmc/articles/PMC3710585/>. Acesso em: 16 mar. 2021.

KL, Weis; KC, Walker; W, Chan; TT, Yuan; RP, Lederman. Risk of Preterm Birth and Newborn Low Birthweight in Military Women with Increased Pregnancy-Specific Anxiety. **Military medicine**, [S. l.], v. 185, n. 5–6, p. E678–E685, 2020. DOI: 10.1093/MILMED/USZ399. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31808825/>. Acesso em: 10 out. 2021.

KOHEN, Dora. Psychotropic medication in pregnancy. **Advances in Psychiatric Treatment**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 59–66, 2004. DOI: 10.1192/APT.10.1.59. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/advances-in-psychiatric-treatment/article/psychotropic-medication-in-pregnancy/0F6FDEC4FC7D17D3E28B31F7DC85209B>. Acesso em: 2 nov. 2021.

MENON, Sharmila J. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. **Archives of Gynecology and Obstetrics** 2007 277:1, [S. l.], v. 277, n. 1, p. 1–13, 2007. DOI: 10.1007/S00404-007-0433-2. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-007-0433-2>. Acesso em: 10 out. 2021.

Mental Health and Substance Use. [s.d.]. Disponível em:

<https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/gender-and-women-s-mental-health>. Acesso em: 16 mar. 2021.

MIZUNO, Taeko; TAMAKOSHI, Koji; TANABE, Keiko. Anxiety during pregnancy and autonomic nervous system activity: A longitudinal observational and cross-sectional study. **Journal of Psychosomatic Research**, [S. l.], v. 99, p. 105–111, 2017. DOI: 10.1016/J.JPSYCHORES.2017.06.006.

NORHAYATI, M. N.; NIK HAZLINA, N. H.; ASRENEE, A. R.; WAN EMILIN, W. M. A. **Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: A literature review** **Journal of Affective Disorders** Elsevier, , 2015. DOI: 10.1016/j.jad.2014.12.041.

OMS - Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. [S. l.], [s.d.].

PAYNE, Jennifer L. **Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding** **Medical Clinics of North America** W.B. Saunders, , 2019. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.02.009.

Psychiatry on line Brazil. [s.d.]. Disponível em: http://www.polbr.med.br/ano03/artigo0803_2.php. Acesso em: 1 nov. 2021.

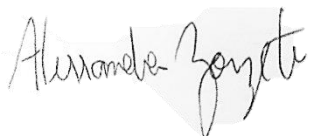
RIBEIRO, Alinne Souza; SILVA, Melquesedec Vieira; GUERRA, Priscilla Gomes; SAICK, Ketene Werneck; ULIANA, Michele Pereira; LOSS, Ricardo. Risco potencial do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 62, 2013. DOI: 10.14450/2318-9312.v25.e1.a2013.pp62-67. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=441>. Acesso em: 28 fev. 2021.

SCHETTER, Christine Dunkel; TANNER, Lynlee. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. [S. l.], 2012. DOI: 10.1097/YCO.0b013e3283503680.

SILVA, Mônica Maria de Jesus; NOGUEIRA, Denismar Alves; CLAPIS, Maria José; LEITE, Eliana Peres Rocha Carvalho. Anxiety in pregnancy: Prevalence and associated factors. **Revista da Escola de Enfermagem**, [S. l.], v. 51, 2017. a. DOI: 10.1590/S1980-220X2016048003253. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902327/>. Acesso em: 28 fev. 2021.

SILVA, Mônica Maria de Jesus; NOGUEIRA, Denismar Alves; CLAPIS, Maria José; LEITE, Eliana Peres Rocha Carvalho. Anxiety in pregnancy: Prevalence and associated factors. **Revista da Escola de Enfermagem**, [S. l.], v. 51, 2017. b. DOI: 10.1590/S1980-220X2016048003253. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2016048003253>. Acesso em: 16 mar. 2021.

World Mental Health Day 2017 - Mental health in the workplace. [s.d.]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2017/10/10/default-calendar/world-mental-health-day-2017>. Acesso em: 16 mar. 2021.



03/11/21

Data e assinatura do aluno(a)



03/11/21

Data e assinatura do orientador(a)