

O uso de medicamentos na gravidez

The use of drugs in pregnancy

Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro ¹

Francisco José Roma Paumgarten ²

Lynn Dee Silver ³

Abstract *Drug utilization during pregnancy is an increasing trend; meanwhile, medical practice incorporates risk as a concept. The thalidomide tragedy was a landmark example of the risks associated with drug use during pregnancy. Nevertheless, prescriber perceptions regarding pregnancy and drug use still oscillate between certainty of harm and belief that drugs are relatively safe (unless the contrary is proven). There is need for scientific evidence to support clinical decisions. The randomized clinical trial is regarded as the basis for the evidence-based medicine paradigm. This paper discusses the circumstances in which different types of clinical studies are appropriate in pregnancy. Expanded use of pharmacoepidemiology, mainly through analytical studies (such as cohort studies), can be a key complementary alternative to the construction of clinical evidence in this population. These studies, if submitted to rigorous methodological guidelines, may offer sound, hypothesis-generating information essential to clinical practice.*

Key words *Pregnancy, Drug use, Clinical trial, Evidence-based medicine, Pharmacoepidemiology*

Resumo *O uso de medicamentos na gravidez é cada vez mais intenso, enquanto a prática médica volta-se para a incorporação do conceito de risco. Embora a tragédia da talidomida tenha marcado o início da reflexão sobre a ocorrência de efeitos adversos de medicamentos usados durante a gestação, as percepções dos prescritores, no âmbito da terapêutica medicamentosa na gravidez, ainda oscilam entre a certeza de que tudo é nocivo e a relativa crença de que tudo é seguro até que se prove o contrário. Faz-se necessária a produção de evidências que substanciem as condutas clínicas. O ensaio clínico randomizado é considerado a pedra angular do paradigma da medicina baseada em evidências. Sugerem-se os contextos nos quais a aplicação dos diversos tipos de pesquisa clínica seriam apropriados na gestação e ainda o emprego ampliado da pharmacoepidemiologia para a construção de evidências nessa população, por meio de estudos analíticos, em especial a coorte. Entende-se que estes estudos, desde que executados com rigor metodológico, possam oferecer informação balizada, geradora de hipóteses, essenciais para a prática clínica.*

Palavras-chave *Gravidez, Uso de medicamentos, Ensaio clínico, Medicina baseada em evidência, Farmacoepidemiologia*

¹ Núcleo de Assistência Farmacêutica (NAF), DCB/ENSP/Fiocruz, Av. Brasil 4036, sl. 915/916, Manguinhos, 21040-361, Rio de Janeiro RJ. claudia@iff.fiocruz.br

² Laboratório de Toxicologia Ambiental, DCB/ENSP, Fiocruz.

³ Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília e Divisão de Saúde Internacional (IHCAR), Instituto Karolinska, Estocolmo, Suécia.

Terapêutica medicamentosa na gestação

A tragédia da talidomida, no início da década de 1960, marca o início de um tempo de reflexão e de especial atenção da prática médica sobre o uso de medicamentos na gestação. Estudos clínicos têm, desde então, auxiliado a esclarecer muitos pontos obscuros relacionados à terapêutica medicamentosa na gravidez. Poucos, entretanto, têm sido conduzidos no âmbito da avaliação do uso de medicamentos durante a gestação.

Nas questões relacionadas à saúde da mulher observa-se também a aplicação do modelo biomédico hegemônico – entendido por Puentes-Markides (1996) como aquele centrado em estruturas hierárquicas de poder entre médico e paciente, privilegiando o enfoque sobre a doença e abrigando-se sob o saber médico e a tecnologia – e ao emprego do conceito de “risco”. Segundo Skolbekken (1995), a palavra risco tem várias conotações semânticas – perigo, probabilidade, incerteza, chance – e seu emprego usualmente perpassa todas elas. Um sentido mais direcionado é oferecido por Paumgartten (1993), para quem risco seria a probabilidade de ocorrência de um efeito adverso em uma população, dadas condições particulares de exposição. A ocorrência de eventos adversos a medicamentos relaciona-se tanto às características da exposição quanto àquelas da população exposta.

Este construto, cada vez mais modelador da prática médica, vem ensejando a intensificação das intervenções – entre elas a prescrição de medicamentos – inclusive na gestação. A situação é paradoxal porque o estado gestacional pode ser caracterizado como uma condição natural não patológica (Puentes-Markides, 1996; Skolbekken, 1995; CGDUP, 1992). Os mesmos autores referem ainda que existe uma postura mais intervencionista durante o parto, em uma tentativa de diminuir a morbimortalidade materna e fetal, principalmente em cenário hospitalar.

Digna de nota é a contradição apontada pelo Grupo Colaborador de Estudos de Uso de Medicamentos na Gestação em 1992. Em um estudo multicêntrico, os pesquisadores perceberam práticas de medicalização da gravidez com uma importante dose de empirismo. Estaria subjacente a estas práticas a idéia de que os medicamentos são entidades perfeitamente conhecidas? Esses estudiosos evidenciaram

que, enquanto a gestação é por vezes percebida como um estado de vulnerabilidade, o uso de fármacos durante a gravidez é considerado relativamente seguro, até prova concreta de seu risco (CGDUP, 1992). Com relativa tranquilidade, estimar-se-ia a razão benefício/risco para alguns medicamentos, valorizando-se mais o benefício. O questionamento ético é assim deslocado: ao invés de ponderar-se a validade do uso de certo medicamento em pacientes específicos – mãe e filho –, enfoca-se prioritariamente as perdas potenciais da não-utilização, como se isto constituísse falta de assistência.

Convive-se também, por outro lado, com uma interpretação alternativa desta realidade: a idéia de que nenhuma exposição é totalmente segura na gestação. Esse medo de um risco desconhecido vem a partir do evento-marco na compreensão da vulnerabilidade do embrião /feto às exposições ambientais: os efeitos teratogênicos da talidomida. Quando foi lançada, na década de 1950, este fármaco sedativo-hipnótico, cuja principal vantagem seria a ausência dos efeitos indesejáveis dos barbitúricos, foi prontamente registrada em inúmeros países. Este medicamento supostamente “seguro” foi responsável por uma “epidemia iatrogênica” que vitimou os filhos de mães que o haviam utilizado na gestação (Lenz, 1961; McBride, 1961).

Antes do evento da talidomida prevalecia a idéia, ou dogma, de que o desenvolvimento embrionário de mamíferos, ocorrendo no interior do útero materno, estaria relativamente protegido de efeitos embriotóxicos de agentes ambientais. Neste sentido os efeitos adversos possíveis seriam do tipo “tudo ou nada”: ou o estímulo ambiental seria suficientemente drástico para matar o embrião ou este não seria afetado e o desenvolvimento intra-uterino prosseguiria sem seqüelas (Wilson, 1977). Após o nascimento de crianças com malformações severas em consequência do uso de um medicamento no início da gravidez, na ausência de qualquer evidência de toxicidade materna, ocorreu aparentemente uma inversão do dogma anterior: em princípio nenhum medicamento seria seguro para o embrião. Uma implicação prática desta presunção de vulnerabilidade é que, via de regra, não se considera eticamente aceitável realizar estudos clínicos de novos medicamentos em mulheres grávidas. Assim sendo, na maioria dos casos, quando os fármacos chegam ao mercado, as únicas evidências disponíveis sobre a segurança do uso na gestação são aquelas oriundas de estudos não-clínicos de toxicidade.

dade reprodutiva. Como a extrapolação de dados obtidos em animais para o homem é cercada de incertezas e persiste a dificuldade ética de realizar ensaios clínicos, as dúvidas quanto aos riscos para o conceito convivem com a necessidade prática de tratar mulheres grávidas que apresentem doenças. Assim, na maioria dos casos, as informações iniciais sobre segurança durante a gravidez humana vêm do empirismo.

A história não terminou e a talidomida continua sendo, ainda hoje, um dramático exemplo dos perigos do uso indiscriminado ou equivocado de medicamentos durante a gravidez. Os usos terapêuticos da talidomida se expandiram e ela é hoje empregada como imunomoduladora em doenças infecciosas, como a hanseníase e a Aids. Não obstante seu passado maculado pelo emprego em mulheres grávidas, convivemos com a chamada “segunda geração” das vítimas da talidomida, formada novamente por filhos de mães que, durante a gravidez, fizeram uso do fármaco prescrito para elas próprias ou para cônjuges/familiares. Esta exposição mais recente se deu por prescrição – orientada e não orientada – e por auto-medicação (Oliveira *et al.*, 1999). Em um estudo envolvendo 61 mulheres em tratamento para hanseníase, detectou-se que 13 receberam talidomida, sendo que nove estavam em idade reprodutiva e, entre estas, quatro eram sexualmente ativas sem uso de método anticoncepcional de alta eficácia. Uma destas pacientes engravidou durante o tratamento (Ianeli, 2000). De forma semelhante, outros medicamentos sabidamente teratogênicos – como a isotretinoína para tratar a acne – também têm sido utilizados sem as devidas precauções de prevenção na gravidez. No entanto, por ter sido uma experiência altamente traumatizante, o caso da talidomida permanece modelando a prática de melhor qualidade, exemplificando, de forma inequívoca, as possíveis consequências para o embrião do uso de medicamentos pela mãe.

A tomada de decisão clínica, incluída aí a intervenção medicamentosa, até há pouco baseada mormente em fatores fisiopatológicos, observação e empirismo, tem evoluído para a aplicação dos princípios da medicina baseada em evidências (MBE), fundamentada nas análises sistemáticas de resultados de ensaios clínicos controlados e em estudos epidemiológicos cada vez mais exatos (Bero & Jadad, 1997; Olatunbosun *et al.*, 1998), e na observância da avaliação de qualidade do cuidado (O'Malley, 1998).

A utilização de medicamentos durante a gravidez deve ser vista com cautela e estar sujeita à criteriosa avaliação de benefício/risco, devido às implicações sobre a higidez do feto. Alguns problemas abrigam-se na operacionalização do paradigma da MBE. O primeiro diz respeito à sua adoção, pelos obstetras, em sua prática diária. Muitos profissionais ainda recorrem com maior frequência ao seu banco de experiências pessoais e à consulta com outros colegas especialistas. Estima-se também que o uso de ferramentas epidemiológicas e estatísticas na revisão crítica da literatura não seja habitual. Alguns profissionais sentir-se-iam ainda cerceados em sua autonomia como prescritores pela adesão a protocolos e evidências vindas de fontes externas (Olatunbosun *et al.*, 1998).

A segunda questão que merece discussão é a de que o processo de acumulação de evidências quase que certamente não acompanha as necessidades de informação em áreas da terapêutica voltadas a grupos específicos de pacientes, aí incluídas as gestantes. Nos anais da 22^a Reunião da Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM, 2001), há apenas quatro resumos de trabalhos em obstetrícia clínica no âmbito da terapêutica medicamentosa.

A avaliação da segurança de medicamentos: o papel dos ensaios não-clínicos e clínicos

Os fármacos passam hoje por amplo e rigoroso processo de avaliação de segurança ao longo de seu desenvolvimento. Teoricamente, após caracterização completa da molécula e avaliação da sua cinética, farmacodinâmica e toxicidade por meio de modelos animais, a chamada toxicologia não-clínica, iniciam-se os estudos em seres humanos. Na realidade, o termo “não-clínico” deve ser contraposto ao termo “pré-clínico”, empregado mais amiúde. Este último sugere anterioridade em relação aos testes clínicos, mas muitos estudos de segurança em animais – particularmente os mais longos e caros e não raro os testes de toxicidade reprodutiva – ocorrem em paralelo aos ensaios clínicos. São poucos, portanto, os ensaios realmente “pré-clínicos” (Mathieu, 1990).

Dentre os estudos clínicos, os primeiros são os de Fase I, ensaios em pequeno grupo de voluntários sadios, ou mesmo em pacientes, quando não é considerado eticamente aceitável expor indivíduos sadios a um risco conhecido,

como é, por exemplo, o caso de fármacos anti-neoplásicos. Nesta fase examinam-se cinética e toxicidade. A seguir vêm os estudos Fase II, envolvendo um pequeno número de pacientes. Nesta fase são examinados cinética, segurança e eficácia, e é estabelecido o regime de doses a ser empregado nos estudos subseqüentes de Fase III. Os estudos Fase III envolvem de centenas a milhares de pacientes, e são decisivos para a avaliação pré-registro de eficácia e segurança, sob a ótica teórica do valor terapêutico. O ensaio clínico de Fase III deve ser controlado com distribuição aleatória da amostra entre grupos (*randomized controlled clinical trial*, ensaio clínico randomizado – ECR), idealmente com poder de estimar uma reação adversa em 1.000 pacientes. Na Fase III o fármaco é comparado ao placebo ou ao padrão de tratamento vigente. Por último, há os estudos de Fase IV, chamados de pós-comercialização, em que o fármaco é teoricamente avaliado em condições reais de uso, visando identificar efeitos adversos ou outras características não identificadas na fase pré-comercial. A assertiva, no entanto, não retrata com fidedignidade o cenário desses estudos. Neles, embora o fármaco seja utilizado por um maior número de pacientes, ele é prescrito apenas por grupo restrito de médicos, em condições específicas, sob os auspícios da indústria (Stephens, 1993). São denominados também estudos Fase IV quaisquer outros ensaios clínicos que venham a ser desenvolvidos após a entrada do medicamento no mercado.

Embora inegável, a utilidade dos ensaios clínicos pode ser examinada sob ótica dupla. Como se viu, antes da comercialização, os fármacos passam pela prova dos ensaios clínicos controlados e randomizados, considerado “padrão ouro”. No entanto, a aplicação concreta deste padrão também está sujeita a críticas, uma vez que as características do emprego mais comum do método limitam a extrapolação dos seus resultados às condições reais de uso dos medicamentos pela população. Entre essas características podemos resumidamente relacionar o emprego de amostra homogênea, a monoterapia, a condição patológica única, o tratamento curto, a dose fixa e a exclusão de subgrupos específicos, como gestantes, crianças, idosos, uma vez que as questões éticas e legais envolvidas adquirem magnitude expressiva (Graham-Smith & Aronson, 1992). Além disso, as doses geralmente usadas em estudos que medem eficácia como, por exemplo, a chamada dose máxima tolerada (DMT), determinada na Fase

I, testada na Fase II e possivelmente empregada na Fase III (correspondendo à dose máxima administrada no decorrer de um estudo que não enseja manifestação de toxicidade), nem sempre retratam doses utilizadas na prática, com equivalência de efeitos (Cutler *et al.*, 1997).

Outra questão é a pressão para a rápida entrada do medicamento no mercado. Ainda que as empresas identifiquem um regime de tratamento seguro e eficaz, procuram reduzir o tempo para chegar ao mercado, nem sempre continuando a investir em pesquisas para maximizar a relação de segurança e benefício, especialmente nos subgrupos de idosos, crianças e mulheres grávidas (Mathieu, 1990).

A avaliação da segurança de medicamentos: o papel da farmacoepidemiologia

Atenta ao crescente influxo de novos fármacos e novas tecnologias em saúde, tendência iniciada na década de 1930 e consolidada nos anos 50 e 60, a Organização Mundial de Saúde (OMS) vem, há mais de 25 anos, promovendo a política do uso racional de medicamentos, através de vários programas, como o Drug Action Programme on Essential Drugs and Vaccines (DAP). Este programa enfatiza a necessidade de constante avaliação de todos os aspectos ligados aos processos envolvendo medicamentos, a necessidade de incremento da qualidade da terapêutica medicamentosa por parte dos profissionais de saúde e a responsabilidade dos pacientes e da comunidade no processo. Seus objetivos incluem o estabelecimento de políticas e estratégias que promovam o uso racional, como a adoção de listas de medicamentos essenciais e de protocolos clínicos, a regulamentação da propaganda, e o desenvolvimento de sistemas efetivos de informação sobre medicamentos. Deseja-se, para cada paciente, estabelecer a real necessidade do uso do medicamento, a escolha do medicamento apropriado de acordo com as características de eficácia e segurança, a prescrição apropriada em relação ao tipo, forma farmacêutica, dose e período, a garantia do acesso e da qualidade, a dispensação orientada e responsável e o correto cumprimento do regime terapêutico medido pela avaliação dos efeitos e pela informação ao paciente (WHO, 1987; 2004).

Uma âncora para o uso racional reside na prática, cada vez mais estabelecida no âmbito

sanitário, de avaliar os medicamentos não só sob o ponto de vista da sua eficácia mas, também, da sua segurança, custo/benefício, eficiência e efetividade nos mais diversos cenários socioculturais, não somente antes de sua introdução no mercado mas também a longo prazo. O crescente volume de morbimortalidade iatrogênica gera essa demanda sanitária e novos métodos de avaliação surgem para cumprir esta função (Van der Geest & Hardon, 1988; Tognoni & Laporte, 1989; Henderson, 1990).

O medicamento, antes estudado principalmente pela farmacologia clínica como ferramenta terapêutica, passou a ter interesse para a epidemiologia, pela extensão de seu uso envolvendo populações e pela percepção de risco associado à sua utilização. A farmacoepidemiologia nasceu como disciplina a partir dessa conjugação de interesses. Uma das vertentes dos estudos farmacoepidemiológicos diz respeito aos Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM), definidos pela OMS como sendo o exame da *comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes* (Baksaas & Lunde, 1986). Estes estudos constituem arma valiosa para a avaliação da qualidade da assistência sanitária prestada a uma comunidade (Laporte *et al.*, 1983). Os EUMs voltam-se para a investigação e definição de perfis e padrões de utilização, abrangendo prescrição, dispensação, vendas, consumo, adesão e fatores associados, possuindo interfaces com a sociologia, a antropologia, a economia, a farmacologia e a epidemiologia. Se observados sob o ponto de vista da metodologia da pesquisa, os EUMs seriam em sua maioria classificados como estudos descritivos, de natureza qualitativa, quantitativa ou ambas.

Outra vertente da farmacoepidemiologia é a farmacovigilância. Tognoni & Laporte (1989) definiram farmacovigilância como *a identificação e a avaliação dos efeitos de uso, agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos*.

Alguns métodos tradicionais de farmacovigilância, como a notificação espontânea e o seguimento intensivo (além de outros), examinam relatos e procedem à investigação de causalidade, tentando elaborar hipóteses sobre casos individuais que, pela consistência, podem levar a sinais e recomendações para grupos ou populações. Em outras abordagens como, por

exemplo, os estudos de intervenção – ensaios clínicos realizados pós-comercialização – são examinados grupos específicos, expostos e não expostos, na tentativa de delimitar se os desfechos ocorreram mais freqüentemente entre os expostos (Ström, 2000). Tendo em vista a intensidade e variedade dos tratamentos farmacológicos disponíveis, prescritos, dispensados e administrados, que ensejam avaliação e análise, ambos são esforços absolutamente necessários.

A Organização Mundial da Saúde prefere adotar hoje uma definição mais ampla de farmacovigilância: a ciência e o conjunto de atividades relacionados à detecção, à avaliação, à compreensão e à prevenção de efeitos adversos, ou de qualquer outro problema relacionado a medicamentos (UMC, 2004). É muito vasta essa interface. Nessa perspectiva, os estudos sobre reações adversas aos medicamentos são complementados pelos estudos sobre eventos adversos, definidos como qualquer ocorrência clínica desfavorável que pode se apresentar no decurso de uma terapia medicamentosa, sem que possua, necessariamente, relação causal com o medicamento (UMC, 2004).

A exposição a medicamentos na gestação

Há situações em que a não-realização de ensaios clínicos, quer por empecilhos operacionais quer por entraves importantes do ponto de vista ético, contribui para uma perigosa indefinição. O uso empírico de medicamentos na gravidez pode ser visto como um “experimento” muito menos justificável, eticamente, que a realização de um ECR, pois expõe o feto sem, no entanto, gerar informação generalizável para instruir uma prática clínica futura baseada em evidência. Essas práticas, quando pouco conservadoras, podem expor conceito e mãe a situações que, muitas vezes, levam a desfechos desconhecidos (Buitendijk & Bracken, 1991; Lacroix *et al.*, 2000).

Em contrapartida, há situações bem definidas, fundamentadas em evidências sólidas, nas quais a intervenção terapêutica é de ordem, e expor o feto é opção mais segura que a não-exposição em função das possíveis conseqüências mórbidas da condição patológica da mãe (Prevost, 1995). Exemplo neste sentido é o uso de corticoterapia para amadurecimento do pulmão fetal entre as 24^a e 34^a semanas de gestação, no caso de vigência de risco de parto

premature. Outro exemplo é a antibioticoterapia para combate a infecções crônicas durante a gestação e intraparto (Goldenberg & Rouse, 1998; Lamont, 2000; Vause & Johnston, 2000).

No tocante à exposição do binômio mãe/conceito, de modo geral, deve-se lembrar que o risco para o feto não é apenas em função da ocorrência da exposição mas relaciona-se sobremaneira ao tipo de exposição – dose, época e duração – e aos fatores preexistentes e concorrentes, que modulam o risco (De Jong-Van den Berg *et al.*, 1992). O argumento é que o conhecimento do risco pelo médico não leva o profissional necessariamente a moderar a dose total prescrita.

Volta-se então à questão do conhecido *versus* o desconhecido. Na maioria dos casos o “risco” à saúde do conceito não é absolutamente conhecido. Resultados negativos dos testes em animais, sem realização de ECR em seres humanos, não são vistos como suficientes para comprovar a segurança, em virtude das incertezas geradas pelas diferenças entre espécies. Na incerteza quanto à segurança, rege o princípio hipocrático da medicina: *primum non nocere*. Em contrapartida, há situações em que os resultados em animais são claramente positivos e extrapoláveis para o homem, como é o caso dos antineoplásicos. Há maior grau de certeza e o médico pode então ponderar melhor o risco para o feto *versus* o benefício esperado para a mãe

Gestantes estão freqüentemente expostas a medicamentos. Estudo francês demonstrou que 99% das mulheres pesquisadas receberam prescrição para pelo menos um medicamento durante a gestação (Lacroix *et al.*, 2000). Estudo realizado no Brasil apontou a média de 4,2 medicamentos por gestante (Gomes *et al.*, 1999). Outros autores determinaram (De Jong-Van den Berg *et al.*, 1993) o consumo de 2,3 até 2,8 medicamentos por gestação, a depender do método de coleta de dados e investigação das exposições. Sabe-se que esta investigação, quanto a fármacos administrados cronicamente ou utilizados pontualmente durante a gestação, seja por prescrição seja por auto-medicação, é normalmente difícil (CGDUP, 1992; De Jong-Van den Berg *et al.*, 1992). Sabe-se, ainda, que a exposição a fármacos está ligada à exposição a drogas (inclusive álcool) e ao fumo, e que a gestante que recebe prescrições está também mais sujeita a auto-medicar-se usando medicamentos de venda livre (Buitendijk & Bracken, 1991).

Por esse motivo, muitas pesquisas que almejam estimar o uso de medicamentos na gestação

são conduzidas em hospitais (CGDUP, 1992; Osorio-de-Castro, 2002). Estima-se que este tipo de viés de seleção, o viés “hospitalar”, ou seja, a concentração no grupo estudado de mulheres cuja gravidez solicita, ainda que apenas em algum momento, a internação ou o acompanhamento intensivo em ambiente hospitalar, possa ser compensado em algum grau pelo desenho do estudo e pela qualidade dos dados coletados. Em estudos descritivos é importante reconhecer e discutir esse viés, e em estudos analíticos, além desses requisitos, a correta designação dos grupos a serem comparados.

Dentre os desenhos epidemiológicos mais empregados nos estudos em que se pretende investigar riscos em populações ou em grupos específicos, estão os observacionais analíticos, os estudos caso-controle e de coorte. Os estudos caso-controle, mais adequados à investigação de desfechos raros e únicos, permitem um olhar abrangente quanto às múltiplas exposições, mas seu desenho oferece dificuldades ao rastreamento das mesmas. Além disso a investigação de desfechos múltiplos pode não ser possível do ponto de vista operacional, quando há várias exposições envolvidas diante da multiplicidade de fatores de confusão relacionados.

No caso de estudos que pretendam examinar múltiplos efeitos de medicamentos na gestação, a coorte se destaca. A aplicação desse tipo de estudo, no entanto, é dependente tanto da viabilidade do seguimento quanto de número suficiente de pacientes neste seguimento (Carné & La Vecchia, 1989). Em relação à gestação, o seguimento do período de exposição não é superior a 42 semanas. A exposição é acompanhada consistentemente durante o período gestacional e os desfechos se seguirão, sejam eles esperados no período perinatal, ou a médio e longo prazo, controlando-se para os possíveis fatores de confundimento envolvidos no processo. Mede-se diretamente o risco relativo, por intermédio da razão da incidência entre os expostos sobre a incidência entre os não-expostos (Carné & Laporte, 1989).

O desenho prospectivo é capaz de melhor controle de vieses de seleção e de seguimento, assim como da evolução temporal sendo, no entanto, muitas vezes mais difícil do ponto de vista operacional, pois envolve busca ativa a acontecimentos concorrentes cujo registro não pode falhar em nenhum momento, sob pena de invalidar a investigação. Pode surgir também alguma controvérsia sobre o caráter ético da coorte prospectiva, quando existe suspeita de

risco para a mãe ou para o feto. O desenho prospectivo somente pode ser aceito do ponto de vista ético caso haja motivo imperioso que justifique a exposição. A coorte retrospectiva, por outro lado, embora mais fácil do ponto de vista da operacionalidade, no que tange à possibilidade paulatina de coleta, e menos sujeita a questionamentos éticos, pode não conseguir avaliar adequadamente exposição, desfechos ou seqüência temporal dos eventos, pela dificuldade de resgate de informações, inerente à busca, no presente, de fatos ocorridos no passado. Em ambos os tipos de coorte, no entanto, é essencial que o rigor da coleta seja absolutamente o mesmo entre os expostos e entre os não-expostos (Kelsey *et al.*, 1996).

Dois questões são preponderantes. Um ponto crucial, que complica a realização da investigação e prejudica sua validade, reside no fato de que poucos estudos são inequívocos quanto ao cumprimento do regime terapêutico por parte dos pacientes – a exposição. Frequentemente em ensaios clínicos randomizados, o critério de exposição é a “intenção de tratar”, admitindo-se *a priori* o não-seguimento do protocolo de tratamento em todos os casos. Em segundo lugar, qualquer estudo que pretenda se debruçar sobre efeitos de uma exposição deve contemplar, durante a confirmação e a quantificação da exposição, a determinação da chamada “janela de risco” conveniente, *i.e.* o período de incremento de risco que se segue a uma exposição (McMahon *et al.*, 1998). A estimativa desse intervalo determina o tempo de seguimento e, em decorrência, a maior ou menor probabilidade que se tem de evidenciar possíveis efeitos ou a ausência dos mesmos. Para que uma janela de risco seja assim estimada é necessário também o conhecimento abrangente das peculiaridades da exposição à substância, ou substâncias, em questão bem como do fenômeno a estudar. No caso da gestação isso envolve o seu curso natural e uma série de fatores intervenientes como, por exemplo, morbidades presentes.

Há que se ter claro em todo momento a pertinência do tipo de estudo escolhido e o grau da evidência que dele resultará. Se há uma multiplicidade de estudos epidemiológicos sobre uma intervenção e, mesmo assim, após análise sistemática da coletânea desses estudos persistir dúvida quanto à eficácia daquela intervenção, é imprescindível pensar-se em *realização* de ECR, moldado evidentemente pelas exigências éticas (Amorim *et al.*, 1999;

Gates, 2000; Guinn *et al.*, 2000; NIH, 2000; Aghajafari *et al.*, 2001).

Ocorre que os estudos epidemiológicos de cunho analítico, na gestação, permitem coleta de grande número de dados que podem, *per se*, modelar a prática. Esses estudos ensejam evidenciar, desde que bem desenhados, efeitos relacionados à efetividade e à segurança das intervenções, ou seja, remetem aos sucedâneos da eficácia pura e simples, para o emprego real das tecnologias, entre os quais o medicamento (Quadro 1).

Considerações finais

Uma das questões que cercam os estudos envolvendo uso de medicamentos é a relação entre quantificação da exposição com os desfechos de segurança e efetividade. Quanto a mais do medicamento é necessário e suficiente para resultar em efeitos desejáveis, com o mínimo de efeitos indesejáveis, ou que benefícios incrementais podem ser associados a doses mais altas ou mais frequentes? É neste sentido que deve ser favorecida a investigação da quantificação dos efeitos farmacológicos, tanto quanto a da verificação de eficácia ou mesmo da vigilância sobre possíveis riscos inerentes ao uso adequado como sugerido por Tognoni & Laporte (1989).

Deve ser exatamente essa a preocupação do clínico ou do pesquisador que deseje abordar, conceitual ou praticamente, a temática do uso de medicamentos na gestação. Maior ainda deve ser a preocupação do profissional que presta assistência direta à gestante em conhecer e também formular questionamentos sobre o uso de medicamentos nessa população, aplicando as metodologias de pesquisa clínica mais adequadas a cada situação.

O estudo do uso de medicamentos na gravidez, em que cada exposição envolve o futuro tanto da mãe como do concepto, cria grandes desafios éticos e técnicos. No entanto, a necessidade de fundamentar a prática clínica em evidências científicas adequadas é tão premente neste campo como em qualquer outra área da medicina. Digno de nota é que a Colaboração Cochrane – voltada para a avaliação de eficácia de tratamento clínico e levando o nome do grande epidemiologista inglês que levantou a bandeira do estudo da eficácia – começou seu trabalho justamente no campo da gravidez e parto.

Quadro 1

Aplicabilidade de ensaios clínicos e estudos analíticos na gestação.

Métodos que não envolvem exposição intencional ou exposição aceita *a priori* (da investigação)

Estudo caso controle

Para situações em que se procura esclarecer a relação entre um desfecho conhecido e exposição prévia a fármacos. Por exemplo, estudo que esclareceu a relação entre defeitos congênitos e exposição prévia a elevadas doses de Vitamina A.

Coorte retrospectiva

Pode ser utilizado sempre que houver grupos de grávidas expostas a fármacos, buscando maximizar as informações advindas da experiência empírica. Não deve implicar complacência institucional diante do mau uso de fármacos na gravidez.

Esses métodos devem ser utilizados apenas quando existem estudos pré-clínicos adequados em teratogênese e toxicidade reprodutiva com desfechos negativos, e sempre que possível, prova de segurança e eficácia em pacientes não-grávidas. Não devem ser realizados ECR em grávidas para medicamentos similares que não tenham vantagens terapêuticas significativas sobre produtos existentes.

Ensaio clínico controlado

Para situações nas quais é necessário avaliar a segurança e eficácia de um tratamento visando ao bem-estar do *feto* em situação de risco significativo, nas quais os dados pré-clínicos disponíveis sugerem significativa probabilidade de eficácia e riscos compatíveis com a gravidade da morbidade a ser prevenida ou tratada. Por exemplo, os primeiros ensaios clínicos do uso de corticóides para prevenção de doença de membrana hialina entre prematuros.

Para situações nas quais é necessário comparar a segurança para o feto, em relação a efeitos adversos de elevada incidência, *de alternativas de tratamento materno* de comprovada eficácia em pacientes não-grávidas, quando a mãe corre sério risco na ausência de tratamento. Por exemplo, alternativas de tratamento de hipertensão materna ou diabetes materna graves.

Para situações nas quais é necessário comparar a segurança e eficácia para mãe e feto *de tratamentos alternativos para patologias maternas específicas da gravidez*, que representem riscos de mortalidade ou morbidade severa, e nas quais as informações pré-clínicas ou não-experimentais indicam significativa esperança de eficácia e riscos compatíveis com a gravidade da morbidade a ser prevenida ou tratada. Por exemplo, medicamentos que inibem o início de trabalho de parto prematuro ou que tratam eclâmpsia.

Para avaliar a segurança e eficácia de *novos regimes ou posologias de medicamentos já considerados comprovadamente seguros e eficazes na gravidez*. Por exemplo, estudos de doses múltiplas *versus* dose única de corticóides na profilaxia de doença de membrana hialina.

Coorte prospectiva

Para situações nas quais é preciso avaliar a eficácia e a segurança para o feto, em relação a efeitos adversos de elevada incidência, de um tratamento de comprovada eficácia em pacientes não-grávidas, em grávidas que correm risco de vida ou de morbidade significativa na ausência de tratamento, e para as quais não há alternativa de tratamento nem justificativa ética para a comparação com placebo. Por exemplo, os primeiros estudos de tratamento de grávidas com a primeira geração de antiretrovirais para Aids.

A coorte prospectiva não deve substituir o ECR nas situações anteriores, pois é possível chegar mais rapidamente e com menor exposição de grávidas a um nível confiável de conhecimento sobre eficácia e segurança utilizando-se o ECR.

Eventualmente, para doenças raras, pode ser útil o uso da coorte prospectiva, caso não seja possível atingir uma amostra adequada para ECR.

Agradecimento

Os autores agradecem a Laura Krech pela revisão do *abstract*.

Colaboradores

CGS Osorio-de-Castro trabalhou na pesquisa bibliográfica, na sistematização dos estudos e na redação; FJR Paumgarten e LD Silver, na concepção, na orientação da pesquisa bibliográfica e na revisão do texto.

Referências bibliográficas

- Aghajafari F *et al.* 2001. Multiple courses of antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 185(5):1073-1080.
- Amorim MMR, Santos LC & Faúndes A 1999. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180:1283-1288.
- Baksaas I & Lunde PKM 1986. National drug policies: the need for drug utilization studies. *Trends in Pharmaceutical Sciences* 7:331-334.
- Bero LA & Jadad AR 1997. How consumers and policy-makers can use systematic reviews for decision making. *Annals of Internal Medicine* 127(1):37-42.
- Buitendijk S & Bracken MB 1991. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 165:33-40.
- CGDUP (Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy) 1992. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 39:185-196.
- Carné X & La Vecchia C 1989. O papel dos estudos de coorte na análise dos efeitos indesejáveis, pp. 195-206. In JR Laporte, G Tognoni & S Rozenfeld (orgs.). *Epidemiologia do medicamento. Princípios gerais*. Hucitec-Abrasco, São Paulo-Rio de Janeiro.
- Carné X & La Vecchia C 1989. Metodologia epidemiológica básica em farmacovigilância, pp. 125-138. In JR Laporte, G Tognoni & S Rozenfeld (orgs.). *Epidemiologia do medicamento. Princípios gerais*. Hucitec-Abrasco, São Paulo-Rio de Janeiro.
- Cutler NR *et al.* 1997. Defining the maximum tolerated dose: investigator, academic, industry and regulatory perspectives. *Journal of Clinical Pharmacology* 37:767-783.
- De Jong-Van den Berg LTW, Waardenburg CM, Haaijjer-Ruskamp FM, Dukes MNG & Wesseling H 1993. Drug use in pregnancy: a comparative appraisal of data collecting methods. *European Journal of Clinical Pharmacology* 45:9-14.
- De Jong-Van den Berg LTW, Van den Berg PB, Haaijjer-Ruskamp FM, Dukes MNG & Wesseling H 1992. Handling of risk-bearing drugs during pregnancy. Do we choose less risky alternatives? *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition* 14(2):38-45.
- Gates S 2000. Uncertainty about the risks and benefits of antenatal steroids for women at risk of preterm delivery. *British Medical Journal* 16 February 2000. Disponível em <<http://bmj.com/cgi/eletters/320/7231/325>>. Acesso em 31 de março 2000.
- Goldenberg RL & Rouse DJ 1998. Prevention of premature birth. *New England Journal of Medicine* 339(5): 313-320.
- Gomes KRO, Moron AF, Silva RS & Siqueira AAF 1999. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez e relações com as características maternas. *Revista de Saúde Pública* 33(3):246-254.
- Graham-Smith DG & Aronson JK 1992. *Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. (2ª ed). Oxford University Press, Oxford.
- Guinn DA & BMZ Study Group 2000. Multicenter randomized trial of single versus weekly courses of antenatal corticosteroids (ACS): interim analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182(1 part 2): S12.
- Henderson TW 1990. Legal aspects of disease clusters. Toxic tort litigation: medical and scientific principles in causation. *American Journal of Epidemiology* 132(1): S69-S78.
- Ianelli A 2000. *Avaliação da repercussão da assistência à hanseníase na vida das mulheres acometidas*. Dissertação de mestrado. Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 145pp.
- Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS & Thompson WD 1996. *Methods in observational epidemiology*. (2ª ed). Oxford University Press, Nova York.
- Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M & Montastruc JL 2000. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 356:1735-1736.
- Lamont RF 2000. Antibiotics for the prevention of preterm birth. *New England Journal of Medicine* 342(8):581-582. [letter]
- Laporte JR, Porta M & Capellà D 1983. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *British Journal of Clinical Pharmacology* 16:301-304.

- Lenz W 1961. Kindliche Missbildungen nach Medikament während der Gravidität. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 86:2555-2556.
- Mathieu M 1990. *New drug development: a regulatory overview*. Parexel International Corp, Cambridge.
- McBride WG 1961. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 2:1358.
- McMahon AD, Evans JMM, McGilchrist MM, McDevitt DG & MacDonald TM 1998. Drug exposure risk windows and unexposed comparator groups for cohort studies in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 7:275-280.
- NIH (National Institute of Health) 2000. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *Consensus Development Conference Statement*. Revised draft. Aug 18 2000. NIH, Bethesda.
- Olatunbosun OA, Edouard L & Pierson RA 1998. Physicians' attitudes toward evidence based obstetric practice: a questionnaire survey. *British Medical Journal* 316:365-366.
- Oliveira MA, Bermudez JAZ & Souza ACM 1999. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? *Cadernos de Saúde Pública* 15(1):99-112.
- O'Malley CH 1998. The quest for quality measurement. *American Journal of Health-Systems Pharmacy* 55:1669. [editorial]
- Osorio-de-Castro CGS 2002. *Doses múltiplas de glicocorticoide antenatal: segurança e efetividade em unidade terciária*. Tese de doutorado. Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz, Rio de Janeiro, 197pp.
- Paumgartten FJR 1993. Risk assessment for chemical substances: the link between toxicology and public health. *Cadernos de Saúde Pública* 9(4):439-447.
- Prevost RR 1995. Treatment of pregnancy-related illnesses. *American Pharmacy* NS35(10):25-32.
- Puentes-Markides C 1996. Women & health policies in developing countries. *Social Science and Medicine* 42(10):1345-1349.
- Skolbekken J-A 1995. The risk epidemic in medical journals. *Social Science and Medicine* 40(3):291-305.
- SMFM Abstracts 2001. 22nd Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine. January 14-19, 2002. New Orleans, LA. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 185(6), Suppl.
- Stephens MDB 1993. *Detection of new adverse drug reactions* (3^a ed.). Van Nostrand Reinhold, Nova York.
- Ström BL 2000. What is pharmacoepidemiology? pp. 3-15. In BL Strom (org.). *Pharmacoepidemiology* (3^a ed). John Wiley & Sons, Chichester.
- Tognoni G & Laporte JR 1989. Estudo de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. pp. 43-56. In JR Laporte, G Tognoni & S Rozenfeld (orgs.). *Epidemiologia do medicamento. Princípios gerais*. Hucitec-Abrasco, São Paulo-Rio de Janeiro.
- UMC (Uppsala Monitoring Centre) 2004. *Definitions*. Disponível em <<http://www.who-umc.org>>. Acesso em 3 fevereiro 2004.
- Van der Geest S & Hardon A 1988. Drugs use: methodological suggestions for field research in developing countries. *Health Policy and Planning* 3(2):152-158.
- Vause S & Johnston T 2000. Management of preterm labor. *Archives of Diseases in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 83:F79-F85.
- WHO (World Health Organization) 1987. *The rational use of drugs*. Report of the Conference of Experts. Nairobi, 25-29 Nov. 1985. WHO, Geneva, 329pp.
- WHO (World Health Organization) 2004. *Policy, Access and Rational Use (PAR)*. Disponível em <<http://www.who.int/medicines/organization/par/orgpar.shtm>>. Acesso em 30 janeiro 2004.
- Wilson J 1977. Current status of teratology. General principles and mechanisms derived from animal studies, pp. 47-74. In JG Wilson & FC Fraser (orgs.). *Handbook of teratology. General principles and etiology*. Plenum Press, Nova York.

Artigo apresentado em 3/3/2004

Aprovado em 27/5/2004

Versão final apresentada em 27/10/2004