

DIGITÁLICOS E ANTIARRÍTMICOS NO CÍCLO GRAVÍDICO-PUERPERAL

*Alfeu Roberto Rombaldi

**André Luís Câmara Galvão

***Guilherme Brasil Grezzana

*Cardiologista da Maternidade do HNSC;
Coordenador do programa de Residência Médica em Cardiologia do HNSC

**Cardiologista do Hospital Nossa Senhora da Conceição - POA

***Cardiologista do Hospital São José – Antônio Prado
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Endereço para Correspondência:

Rua Oswaldo Hampe 258
– Hospital São José
Telefone: (54) 2933311
Antônio Prado –RS
E-mail: gbgrezzana@yahoo.com.br

Devido aos seus efeitos potencialmente desfavoráveis sobre o desenvolvimento fetal, partimos do princípio de que todas as drogas devem ser evitadas, se possível, durante a gestação. No momento, em que elas se fazem necessárias, deve-se avaliar cuidadosamente a relação custo-benefício, e deve ser utilizada a menor dose eficaz.

Outra preocupação deve ser a transferência de drogas para o leite materno, e em seguida para os neonatos, durante a lactação. Em geral, só 1 a 2 % da dose materna aparece no leite materno (1). A maior parte das informações com relação à excreção de drogas no leite materno não tem embasamento científico, e exceto por algumas drogas que são claramente contra-indicadas, não há informação suficiente que permita ou proíba o aleitamento materno em mães que usam drogas cardiovasculares. Os mecanismos envolvidos na excreção de drogas para o leite materno são complexos, e os exames utilizados para avaliar a concentração das drogas entre plasma/leite são limitados. Por isso, é necessário monitorar a dose ingerida pela criança, bem como os níveis plasmáticos, além de observar a ocorrência de efeitos adversos ou de toxicidade.

A terapêutica cardiovascular durante o ciclo gravídico-puerperal deve levar em consideração aspectos específicos da sobrecarga de volume da própria gestação, idade gestacional, grau de desenvolvimento do conceito, farmacocinética das drogas, nível de concentração plasmática, sua influência na dinâmica uterina, toxicidade no binômio materno-fetal, efeitos adversos no fluxo placentário, a passagem para o leite e sua ação no organismo do lactente (2,3). Essas drogas são usadas para o tratamento de alterações que podem ocorrer na gestante ou no feto, induzidas pela própria gravidez em mulheres normais, ou em cardiopatas, independente de seu grau funcional (4).

As drogas cardiovasculares mais utilizadas durante a gravidez são digitálicos, antiarrítmicos, beta-bloqueadores, diuréticos, agentes anti-hipertensivos e anticoagulantes. Devemos avaliar a segurança e eficácia dessas drogas para o feto, na gravidez, e para o recém-nascido, durante a lactação, analisando-se o risco e o benefício (5,6). Durante a lactação, a passagem das drogas através do leite depende da concentração da própria droga, de sua solubilidade, da prematuridade e do peso do recém-nascido (7,8). Nas puérperas,

portadoras de cardiopatias graves, com insuficiência cardíaca congestiva grau IV da NYHA, a amamentação materna deve ser desaconselhada, e, portanto, inibida.

– DIGITÁLICOS:

Podem ser administrados por via oral ou parenteral. Geralmente, não produzem efeitos no feto; aumentando, apenas a contratilidade uterina, podendo, com isto, diminuir a duração do trabalho de parto (9). São encontrados no plasma em baixas concentrações, e não têm efeitos significativos nas puérperas e nos recém-nascidos durante a lactação, não sendo por isso contra-indicados durante o período de amamentação.

Na gravidez, as indicações materna e fetal, para o uso de digitálicos, são a ICC e a taquicardia paroxística supraventricular.

Os níveis séricos dos digitálicos, nas grávidas, devem ser habitualmente menores, em relação com os de mulheres não-grávidas.

2.1– Digoxina:

É administrada por via oral, na dose de 0,125 mg a 0,25mg/dia (10-11). O nível terapêutico (0,5 a 2 ng/ml) é atingido em torno de uma semana, em pacientes com função renal normal (12).

A transferência placentária da digoxina é incompleta, nos primeiro e segundo trimestres, fazendo com que a concentração fetal seja menor que a materna (13). Estudos mostraram que a dose efetiva, nas arritmias fetais, é de 0,25 mg de 8/8 horas, administradas à mãe, por dois dias; sendo baixo o risco de intoxicação digitálica materna, quando a paciente apresentar função renal normal, e não estiver usando previamente. Poderemos administrar, também, diretamente ao feto, através da cordocentese orientada por ultrassonografia.

A digoxina é excretada no leite, em quantidade insuficiente para causar complicações neonatais (14). A relação leite/plasma é de 0,59 a 0,90.

2.2 – Digitoxina:

É a droga de escolha no primeiro trimestre para tratamento da ICC materna e/ou fetal. Nos casos de arritmia fetal (taquicardia,

fibrilação atrial ou flutter), a digitoxina é administrada através da mãe, por via oral ou parenteral, ou diretamente, através do cordão umbilical. Usada na dose oral de 0,1 mg de 12/12 horas por dois dias, e após, em doses de 0,1 mg/dia, isolada ou associada aos diuréticos de alça.

Difere da digoxina por apresentar meia-vida maior, ao redor de sete dias, por ligar-se às proteínas plasmáticas em torno de 95% e pela eliminação hepática preferencial, havendo pequena excreção renal. A absorção intestinal ocorre em torno de 90 a 100%, com grande circulação entero-hepática. Sua concentração plasmática terapêutica é de 10 a 35 ng/ml (12). A dose de manutenção, por via oral, é de 0,05 a 0,1 mg.

A digitoxina acumula-se mais extensamente no feto que a digoxina (16).

2.3 – Lanatosídeo C:

É a droga de eleição para uso intravenoso, na dose de 0,4 mg/dia. Tem início de ação entre 10 e 30 min., com pico entre 1 e 2 horas, e meia vida de 33 horas (12); e sua excreção é renal.

É indicado nos casos de ICC, com ascite importante, nos quais a absorção intestinal está prejudicada; e também, no edema agudo de pulmão, onde há a necessidade de uma ação mais rápida.

– ANTIARRITMICOS

As alterações hemodinâmicas e neuro-hormonais, que ocorrem no ciclo gravídico- puerperal, predispõem ao aparecimento de arritmias, ou levam ao recrudescimento de arritmias preexistentes, mesmo em corações normais, dada a maior suscetibilidade miocárdica, nesse período (16).

A maioria das drogas pode ser usada durante a gestação, nas mesmas doses empregadas nas pacientes fora da gravidez. Deveremos cuidar quando administrarmos durante o primeiro trimestre, e também com os fármacos de nova geração, devido à escassez de dados a seu respeito. De modo geral, quando empregados no primeiro trimestre podem ocasionar abortos ou malformações fetais; no segundo e terceiro trimestres, observamos alterações no crescimento e desenvolvimento fetal, devendo-se avaliar, por isso, os riscos e os benefícios de seu uso (16).

2.1 – Quinidina

É utilizada em gestantes desde os anos 30, sem relato de efeitos teratogênicos (17). Tem efeito na contratilidade uterina, estimulando sua dinâmica, especialmente após o início de contrações uterinas espontâneas (18). Nas doses de 600 a 800 mg/dia, seu uso é relativamente seguro na gravidez, raramente desencadeando trabalho de parto prematuro, doses maiores, porém, podem levar ao aborto (19,20). Portanto, a quinidina deve ser evitada em mulheres com história de aborto espontâneo.

Atravessa a barreira placentária, e as concentrações plasmáticas materna e fetal são semelhantes, no momento do nascimento. É excretado no leite materno, em quantidade insignificante.

A quinidina é utilizada em gestantes para o tratamento de taquicardias supraventricular e ventricular, na reversão e manutenção de flutter e fibrilação atrial. É considerada como categoria C, na classificação de risco para administração de fármacos durante a gestação, segundo o FDA (21).

2.2 – Disopiramida

Atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno, em baixas concentrações. Dependendo da dose, provoca contrações uterinas. Exerce significativo efeito inotrópico negativo, devendo ser considerado seu uso em pacientes com disfunção ventricular.

Seu efeito antiarrítmico é mais intenso no terceiro trimestre da gestação. Embora não tenha relatos de malformação fetal, não é recomendada sua utilização na gravidez, pela limitada experiência com a droga. Considerada como categoria C (21)

2.3 – Procainamida

Pode ser administrada durante a gravidez; mesmo durante o primeiro trimestre, não foi observado efeitos teratogênicos (22). Usado, oral ou parenteral, para o tratamento de taquiarritmias supraventriculares ou ventricular. Seu uso torna-se limitado a condições agudas e refratárias a outros fármacos, como taquicardia ventricular, devido ao aparecimento de anticorpos antinucleares e à síndrome lúpica, em neonatos (23).

É excretado no leite materno, porém não contra-indicando a

amamentação. Considerada como categoria C (21).

2.4 – Lidocaína

Tem uma ação curta; usada por via intravenosa para tratamento de arritmia ventricular. Atravessa a barreira placentária; não tendo, porém, uma maior incidência de malformações fetais (22), mesmo quando administrada no primeiro trimestre da gestação. Pode causar toxicidade cardíaca e no sistema nervoso central, quando administradas em fetos com acidose metabólica e em altas doses.

Considerada como categoria B, segundo o FDA (21).

2.5 – Mexiletine

Atravessa a barreira placentária, e é eliminada no leite materno, em baixas concentrações. Não é recomendado seu uso na gestação, pela escassez de dados, apesar de ser uma droga ser uma droga semelhante à lidocaína (6,10).

Considerada como categoria C (21).

2.6 – Difenil-Hidantoína

É contra-indicada na gestação, por ser altamente teratogênica. Pode causar, quando usada no primeiro trimestre, malformações no sistema genital, cardiopulmonar, craniofacial (lábio leporino e fenda palatina), além de retardo mental (4,6). Além disso, está associada com hemorragias graves, pela alteração dos fatores de coagulação relacionados com a vitamina K.

Considerada como categoria D, pelo FDA (21).

2.7- Propafenona

Os poucos estudos de seu uso em gestantes não relataram efeitos adversos ao feto e ao neonato (23). Portanto, até o momento, não há informações suficientes sobre a segurança do seu uso na gestação (6,8).

Considerada como categoria C, pelo FDA (21).

2.8- Amiodarona

Eficaz para arritmias ventriculares e supraventriculares, não deve ser utilizada como primeira opção na gestação, reservando-se seu uso para taquiarritmias potencialmente letais e/ou sintomáticas e refratárias; pois sua segurança não foi definida para a gravidez.

Por ter grande quantidade de iodo em sua composição, atravessar a barreira placentária e ter afinidade pela tireóide fetal, a amiodarona pode causar hipertireoidismo ou hipotireoidismo, mais comum, no recém-nascido, em torno de 9% dos casos (24), além de prematuridade e baixo peso. É contra-indicado seu uso com a amamentação, podendo manter ou desencadear hipotireoidismo neonatal (25).

Considerada, pelo FDA, como categoria C (21).

2.9 – Sotalol

Devido ao número reduzido de informações sobre seu uso na gestação, devemos reservá-lo para os casos de refratariedade a outros fármacos. Usado na dose de 80 a 160 mg/dia, ainda não há relatos de teratogenicidade (8,26).

Seu uso é permitido com a lactação, apesar de ser excretado no leite materno, não causa efeitos significativos no recém-nascido.

2.10 – Verapamil

Pode ser usado no tratamento de arritmias maternas, na dose de 5 mg EV, e na taquicardia supraventricular fetal, na dose de 80 mg três vezes ao dia. Pode causar bradicardia fetal, bloqueio atrioventricular e depressão da contratilidade miocárdica (19,20).

É excretado no leite materno, sem causar efeitos adversos no neonato (2,8).

Segundo o FDA, é considerada como categoria C (21).

2.11 – Adenosina

Pode ser usado, na gestação, nos casos de taquicardia paroxística supraventricular materna, embora necessitemos ainda de uma maior experiência (27,28).

Considerada como categoria C, pelo FDA (21).

Referências Bibliográficas:

1. Mitani GM, Steinberg I, Lien E, et al. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet*, 12:253, 1987.
2. Andrade J, Lopes CMC. Uso de medicamentos cardiovasculares na gravidez, parto e puerpério. *Rev SOCESP*, 4: 581-8, 1994.
3. Andrade J, Ávila WS. Cardiopatia e gravidez. In: Barreto ACP, Souza AGMR, ed. *SOCESP Cardiologia – Atualização e Reciclagem*. 1ª ed. Rio de Janeiro. Atheneu 771-7.1994.
4. Franken RA. Uso de medicamentos de ação cardiovascular em gestantes e lactentes. In: Souza AGMR, Mansur AJ. *SOCESP Cardiologia – Atualização e Reciclagem*. 2º volume. Rio de Janeiro: Atheneu, 331-5, 1996.
5. Grand A. Grossesse et médicaments cardiologiques. *Ann Cardiol Angiol*, 41:549-64, 1992.
6. Grand A. Grossesse et médicaments cardiologiques. *Rev Fr Gynecol Obstet*, 88:297-312, 1996.
7. Bhagwat AR, Ngel BJ. Heart disease and pregnancy. *Cardiol Clin*, 13:165-78, 1995.
8. White WB. Cardiovascular therapy during pregnancy and lactation. In: Messerli FH, ed. *Cardiovascular drug therapy*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders, 269-79, 1996.
9. Norris, PR. The action of cardiac glycosides on the human uterus. *J Obstet Gynaec Br Cwlth*, 68: 916-20, 1961.
10. Ito S, Magle L, Smalehorn J. Drug therapy for fetal arrhythmias. *Clin Perinatal*, 5:543-69, 1994.
11. Lopes AC, Martinez FEE, Kulaiy Jr L. Fármacos cardiovasculares. In: Lopes AC, Delascio D. *Cardiopatia e gravidez São Paulo: Sarvier*, 205-13, 1994.
12. Hoffman BF, Bigger T Jr. Digital e glicosídeos cardíacos correlatos. In: Goodman e Gilman, eds. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Kooban, 471-90, 1987.
13. Allonen H, Kanto J, Lisalo E. The foeto-maternal distribution of digoxin in early human pregnancy. *Acta Pharmacol Toxicol*, 39: 477-80, 1976.
14. Levy M, Granit L, Laufer N. Excretion of drugs in human milk. *Nem Engl J Med*, 297: 789-95, 1977.
15. Okita GT, Plotz EJ, Davis ME. Placental Transfer of radioactive digitoxin in pregnant women and its foetal distribution. *Circ Res*, 4: 376-80, 1956.
16. Andrade J, Avila WS. Doença Cardiovascular, Gravidez, e Planejamento Familiar. Ed Atheneu. 46: 413-24, 2003.
17. Colin A, Lambotte R. Influence teratogene des médicaments administrés ala femme inciente. *Ver Med Liege*, 27(supl.1): 39, 1972.
18. Hill IM, Malkasian GD. The Use of quinidine sulfate throughout pregnancy. *Obstet and Gynec*, 45: 366-69, 1974.
19. Soritzer RC, Seldon M, Mattes LM, Donoso EMH, Friedberg CK. Serious arrhythmics during labor and delivery in women with heart disease. *JAMA*, 211: 1005, 1970.
20. Merx W. Cardiac arrhythmias in pregnancy. *Dtsch Med Wochenseh*, 97: 1987, 1972.
21. United States Pharmacopoeial Convention. *Drug Information for the Health Care Professional, IA, IB*. 15th ed. Rockville MD: USP DI; 1995.
22. Heionem OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Massachusetts: Littleton, 1977.
23. Cox J, Gardner MJ. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. *Progr Cardiov Dis*, 36:137-78, 1993.
24. Andrade J, Coda MM, Marcos RER et al. Evolução da gestação em pacientes cardíacas em uso de cloridato de amiodarona. *Rev Bras Clin Terap*, 11:861-7, 1982.
25. Widerhon J, Bhandari AK, Bughi S, Lahimtoola SH, Elkayan U. Fetal and neonatal adverse effects profile of amiodarone treatment during pregnancy. *Am Heart J*, 122:1162-5, 1991.
26. Widerhon J, Widerhon ALM. Elkayan U. Cardiovascular drugs in pregnancy and lactation. In: Singh BN, Dzau VJ, Van Houste PM, Wosey RL, eds. *Cardiovascular. Pharmacology and therapeutics*. New York: Churchill-Livingstone, 1143-52, 1994.
27. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;75:521-523.
28. Hagley MT, Cole PL. Adenosine use in pregnant women with supraventricular tachycardia. *Ann Pharmacother* 1994;28:1241-1242.