



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação Farmácia

VITÓRIA CAROLINE DOS SANTOS

AS CONSEQUÊNCIAS DO CONSUMO DE
ANTIDEPRESSIVOS E ETANOL EM GESTANTES

Araraquara, SP

2024

VITÓRIA CAROLINE DOS SANTOS

**AS CONSEQUÊNCIAS DO CONSUMO DE
ANTIDEPRESSIVOS E ETANOL EM GESTANTES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica.

Orientadora: Prof^a Dr^a Cleopatra da Silva Planeta

Araraquara, SP

2024

S237c Santos, Vitória Caroline dos.
As consequências do consumo de antidepressivos e etanol em gestantes / Vitória Caroline dos Santos. – Araraquara, 2024.
50 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Cleopatra da Silva Planeta.

1. Gestação. 2. Etanol. 3. Álcool. 4. Antidepressivos. 5. Prevalência. 6. Teratogênese. I. Planeta, Cleopatra da Silva, orient. II. Título.

VITÓRIA CAROLINE DOS SANTOS

**AS CONSEQUÊNCIAS DO CONSUMO DE ANTIDEPRESSIVOS E ETANOL EM
GESTANTES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara/SP, para obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Área de Concentração: NA

Data da defesa: 09/12/2024

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Cleopatra da Silva Planeta
UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara/SP

Prof^a. Dr^a. Raquel Regina Duarte Moreira
UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara/SP

Mestre; Doutoranda Adrielly dos Santos
UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara/SP

Prof. Dr. Lucas Canto de Souza
UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara/SP

Prof. Dr. André Gonzaga dos Santos
UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara/SP

Agradecimentos

**“Vida longa a todas as montanhas que movemos
Eu vivi o melhor momento da minha vida lutando contra dragões com você”.
Long live, Taylor Swift
2010**

Antes de tudo, agradeço a minha família, especialmente meus pais - Raimundo e Raimunda - por sempre estarem ao meu lado e acreditarem em mim. Não apenas durante os anos na faculdade, mas por toda minha vida, sempre soube que poderia contar com vocês no final do dia. E também minha irmã Ana Paula, que me incentivou incessantemente. Eu não estaria onde estou hoje se não fosse o apoio de vocês.

Às minhas amigas, que ouviram repetidamente as dificuldades e alegrias de estar na faculdade. Especialmente meu trio dos L's, Laís de Geia, Larissa Buonfiglio e Leandra Queiroz; esses anos não teriam sido os mesmos sem vocês.

À minha orientadora, Professora Cleopatra, obrigada pela paciência, confiança e contribuição; além de todos os ensinamentos em sala de aula e durante a orientação.

Ao BTS, Halsey e Taylor Swift, que mesmo morando em outras partes do mundo, sempre me proporcionaram inspiração e conforto com suas músicas.

**“Sonhe, tenha esperança, siga em frente”.
Young Forever, BTS
2016**

Resumo

Durante a gestação, o corpo da mulher passa por alterações para acomodar o feto, de forma que a fisiologia do organismo se modifica. Cerca de 10 a 20% das mulheres têm um episódio depressivo durante a gestação ou no primeiro ano pós-parto, sendo que porcentagem semelhante de gestantes fizeram uso de etanol durante a gestação. O consumo de antidepressivos ou etanol neste período pode acarretar distúrbios gestacionais como prematuridade, baixo peso ao nascer, diminuição do escore de Apgar e diminuição da circunferência cefálica e desenvolvimento deficiente no primeiro ano de vida, além disso, o consumo de etanol pode causar malformações congênitas que caracterizam a síndrome alcoólica fetal. Essas malformações são classificadas como de origem evitável. Os profissionais da saúde devem estar atentos à possibilidade da gestante ser usuária de etanol e devem contribuir na análise do risco-benefício para a escolha de tratamento com antidepressivos. Por este motivo, se faz necessário um acompanhamento eficiente buscando a prevenção e promoção à saúde, por meio de campanhas educativas e ampliação do acesso aos serviços de pré-natal de qualidade.

Palavras-chave: gestação; etanol; álcool; antidepressivos; prevalência; teratogênese.

Abstract

During pregnancy, the woman's body undergoes several changes to accommodate the fetus, so that the physiology of the organism changes. Around 10 to 20% of pregnant women have a depressive episode during pregnancy or in the first year postpartum, a similar percentage of pregnant women consume ethanol. The consumption of antidepressants or ethanol in this period can cause gestational disorders such as prematurity, low birth weight, decreased Apgar score, decreased head circumference and poor development in the first year of life; moreover, ethanol consumption can cause a set of congenital malformations that characterize the fetal alcohol syndrome. These malformations are classified as being of preventable origin. Health professionals should be aware of the possibility of the pregnant woman being a user of ethanol and should also contribute to the risk-benefit analysis for the treatment with antidepressants. For this reason, efficient monitoring is necessary, seeking prevention and health promotion, through educational campaigns and expansion of access to quality prenatal services.

Keywords: pregnancy; ethanol; alcohol; antidepressants; prevalence; teratogenesis.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Transportadores identificados na placenta e alguns de seus substratos	14
Quadro 2 - Enzimas detectadas na placenta humana	15
Quadro 3 - Alterações farmacocinéticas durante a gestação	17
Quadro 4 - Principais acontecimentos e características fetais durante a gestação	19
Quadro 5 - Categoria de risco de fármacos durante a gestação	20
Quadro 6 - Alterações na atividade enzimática durante a gestação	26
Quadro 7 - Alterações no metabolismo de fase 1 de antidepressivos durante o período gestacional e indicações para ajuste de dose perinatal	27
Quadro 8 - Classificação dos medicamentos	30
Quadro 9 - Prejuízos associados ao Espectro de Desordens Fetais Alcoólicas (Fetal Alcohol Spectrum Disorders – FASD)	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ADH** - Álcool desidrogenase
- ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ARBD** - Alcohol-Related Birth Defects (defeitos congênitos relacionados ao etanol)
- ARND** - Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorders (desordens de neurodesenvolvimento relacionadas ao etanol)
- ATC** - Antidepressivos tricíclicos
- ATP** - Adenosina trifosfato
- BPN** - Baixo peso ao nascer
- BRCP** - Proteína de resistência ao câncer de mama
- CDC** - Centro de Controle e Prevenção de Doenças
- CYP** - Citocromo
- DSM-5** - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais
- FASD** - Fetal Alcohol Spectrum Disorders (espectro de desordens fetais alcoólicas)
- FDA** - Food and Drug Administration
- Febrasgo** - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria
- GABA** - Ácido γ -aminobutírico
- GST** - Glutathione S-transferase
- HCG** - Gonadotropina coriônica humana
- HSC** - Somatomamotropina coriônica humana
- IMAO** - Inibidores da Monoamina Oxidase
- IRSN** - Inibidores de recaptação de serotonina-noradrenalina
- ISRS** - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
- Lnud** - Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil
- MATE1** - Proteína de extrusão de fármacos e toxinas 1
- MDRs** - Receptores de resistência a múltiplos fármacos
- MEOS** - Oxidação microsomal do etanol
- MRPs** - Proteína de resistência a múltiplos fármacos
- NAD** - Nicotinamida adenina dinucleotídeo
- NAT** - N-acetiltransferase
- ND-PAE** - Neurobehavioral Disorder Associated With Prenatal Alcohol Exposure (transtorno neurocomportamental associado à exposição pré-natal ao etanol)
- NMD** - N-metil-D-aspartato

NT - Transportadores de nucleosídeos

OAT/OATP - Transportadores de ânions orgânicos

OCT/OCTN - Transportadores de cátions orgânicos

OMS - Organização Mundial da Saúde

PFAS - Partial Fetal Alcohol Syndrome (síndrome alcoólica fetal parcial)

P-gp - P-glicoproteína

SAF - Síndrome Alcoólica Fetal

SNC - Sistema nervoso central

SPSP - Sociedade de Pediatria de São Paulo

SULT - Sulfotransferase

UGT - Uridina 5`-difosfato glicuroniltransferase

Vd - Volume de distribuição

SUMÁRIO

1 Introdução	11
2 Objetivo	12
3 Metodologia	12
4 Desenvolvimento	13
4.1 Aspectos gerais	13
4.1.1 Transferência placentária de fármacos	13
4.1.2 Alterações fisiológicas e farmacocinéticas na gestação	15
4.1.3 Período embriofetal e teratógenos	17
5. Antidepressivos e gestação	20
5.1 Transtornos depressivos na gestação	20
5.2 Fármacos antidepressivos	22
5.3 Uso de antidepressivos durante a gestação	23
5.4 Efeitos teratogênicos do uso de antidepressivos na gestação	28
6 Exposição materna ao etanol	31
6.1 Histórico do consumo de etanol e suas consequências	31
6.2 Etanol - farmacocinética e mecanismo de ação	32
6.3 Consumo de etanol por gestantes	34
6.4 Efeitos deletérios do etanol sobre o desenvolvimento embriofetal	36
6.6 Síndrome alcoólica fetal	39
7 Conclusão	41
Referências	43

1. Introdução

Anualmente, nascem no mundo cerca de 7,9 milhões de bebês, 6% desses apresentam alguma malformação congênita de origem genética ou parcialmente genética, ao passo que outras centenas de milhares nascem com malformações congênitas que poderiam ser evitadas. Entre estas malformações não-genéticas, estima-se que de 5 a 10% estejam associadas à exposição materna a agentes teratogênicos como fármacos ou etanol, por exemplo (Silva *et al.*, 2021)

A gestação é um período de diversas mudanças no organismo feminino e o uso de etanol ou antidepressivos nesse intervalo de tempo podem causar complicações às gestantes, ao embrião e ao feto, devido à passagem destas - e muitas outras substâncias - pela barreira placentária e hematoencefálica (Kassada *et al.*, 2013). Gestantes usuárias de etanol tendem a rejeitar tratamentos pré-natais; apresentando maior incidência de sintomas depressivos e de violência doméstica (Segre, 2017).

Além de ser um fator de risco para natimortalidade, aborto espontâneo, parto prematuro, retardo do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer, o uso de etanol durante a gestação pode interferir no desenvolvimento embriofetal e resultar no nascimento da criança dentro do Espectro de Desordens Fetais Alcoólicas (Fetal Alcohol Spectrum Disorders – FASD) (Popova, 2018). Devido à alta taxa de alcoolismo ao longo da história, a síndrome alcoólica fetal (SAF) - pertencente ao FASD - pode ter existido por milênios; mas foi descrita formalmente pela primeira vez por Lemoine em 1968 (Obladen, 2021). Estima-se que 1 em 100 nascidos vivos sofram consequências devido ao uso de etanol durante o período gestacional. A prevalência de consumo de etanol na gestação é variável entre as regiões do globo. No Brasil a prevalência estimada foi de 11,2% segundo Popova *et al* (2018) e de 15,2% de acordo com o estudo de Lange *et al* (2017).

Muitas gestações não são intencionais, de modo que o embrião e o feto podem ser expostos ao etanol em momentos importantes do desenvolvimento, mesmo antes que a mulher saiba que está grávida (Dejong *et al.*, 2019). O uso de álcool em mulheres em idade reprodutiva e, mais especificamente, na gravidez, continua sendo um problema de saúde pública pois acarreta altos custos para a sociedade e governos, além de envolver os diversos profissionais de saúde, que desempenham um papel importante na triagem, educação e intervenção (Dejong *et al.*, 2019). A tragédia ocasionada pelo uso da talidomida na década de 1960, despertou a

preocupação das agências regulatórias e dos profissionais da saúde para os possíveis efeitos teratogênicos decorrentes da exposição embriofetal a fármacos (Silva *et al.*, 2021).

Dados epidemiológicos mostram que até 20% das mulheres apresentam pelo menos um episódio depressivo durante a gravidez ou no primeiro ano pós-parto; culminando no uso de antidepressivos por serem a indicação usual para o tratamento deste transtorno (Kassada *et al.*, 2015; Lucci *et al.*, 2016).

O tratamento dos transtornos depressivos durante a gestação e o período pós-parto continua sendo desafiante, devido às preocupações sobre os efeitos adversos dos antidepressivos no desenvolvimento embriofetal, incluindo o risco de malformações congênitas (Anderson, 2020). Os efeitos teratogênicos são dependentes da idade gestacional no momento da exposição, assim como de parâmetros farmacológicos, como dose, frequência e via de administração, tempo de eliminação e mecanismo de ação (Blanco-Castañeda *et al.*, 2020)

2. Objetivo

Considerando que o etanol e os antidepressivos são substâncias muito utilizadas por gestantes, o presente trabalho tem como objetivo elaborar uma revisão narrativa sobre as consequências do uso de etanol e antidepressivos no desenvolvimento embriofetal.

3. Metodologia

Revisão bibliográfica das principais bases de dados em saúde e consultas na literatura especializada: Pubmed, Biblioteca Virtual de Saúde, National Library of Medicine, Science Direct, Scielo e Google Acadêmico, utilizando de palavras chaves: gestação, etanol, álcool, antidepressivos, prevalência e teratogênese; bem como suas correspondências em inglês e a relação entre os termos. Foram selecionados livros e artigos científicos nos idiomas português e inglês entre os períodos 2011 a 2021, sendo que artigos clássicos (mais antigos) também foram incluídos.

4. Desenvolvimento

4.1 Aspectos gerais

4.1.1 Transferência placentária de fármacos

A placenta é muito mais do que uma barreira anatômica, é a responsável por viabilizar a difusão de oxigênio e nutrientes do sangue materno para o sangue do feto e de produtos de excreção do feto para a mãe (Hall, 2017; Pinheiro; Stika, 2020). Os fármacos atravessam a placenta pelos processos de difusão passiva, difusão facilitada e transporte ativo. Fármacos lipossolúveis, com baixo peso molecular (<500 Da) atravessam a membrana placentária de forma passiva seguindo o gradiente de concentração mãe:feto. A difusão facilitada e o transporte ativo dependem de proteínas transportadoras (Pinheiro; Stika, 2020; Blanco-Castañeda *et al.*, 2020). A passagem ocorre a partir da terceira semana embrionária (Febrasgo, 2011).

Diversas proteínas transportadoras foram identificadas na placenta, entre elas: transportadores de ânions orgânicos (OAT e OATP), transportadores de cátions orgânicos (OCT e OCTN), proteína de extrusão de fármacos e toxinas 1 (MATE1) e transportadores de nucleosídeos (NT), sendo estes dois últimos relacionados especificamente ao transporte de fármacos. Algumas proteínas necessitam de energia (ATP) para transportar as substâncias contra o gradiente de concentração, este é o transporte ativo. Outras proteínas transportadoras encontradas na placenta são a glicoproteína-P (P-gp) (Dallmann *et al.*, 2019; Blanco-Castañeda *et al.*, 2020), também chamados receptores de resistência a múltiplos fármacos (MDRs) que em conjunto com a proteína de resistência ao câncer de mama (BRCP) representam resistência a fármacos e fazem parte da barreira placentária para glicocorticóides e outros xenobióticos de origem materna (Dallmann *et al.*, 2019). O Quadro 1 mostra os transportadores identificados na placenta e alguns exemplos de substratos.

Quadro 1 - Transportadores identificados na placenta e alguns de seus substratos

TRANSPORTADOR	SUBSTRATO
OAT4	Metotrexato
OATP2B1	Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, gliburida, fexofenadina, sumatriptano, metotrexata
OCT3	Metformina
OCTN1 OCTN2	Gabapentina Verapamil, imatinib
MATE1	Atenolol, metformina, ganciclovir, cimetidina, aciclovir
NT	Metformina, atenolol
P-gp/MDRs	Dabigatrana, etexilato, dexametasona, digoxina, fexofenadina, gliburida, metotrexato, carvedilol
BRCP	Gliburida, atorvastatina, rosuvastatina, zidovudina, cimetidina, metotrexato

Fonte: Adaptado de Dallmann, *et al.* (2019)

Por não ter se desenvolvido completamente nos primeiros meses de gestação a placenta ainda é densa e, conseqüentemente, pouco permeável. Com o passar dos meses, as camadas de difusão se afinam, aumentando a permeabilidade (Pinheiro; Stika, 2020; Blanco-Castañeda *et al.*, 2020).

A membrana placentária executa funções metabólicas a partir de um sistema enzimático que apesar de apresentar menor atividade que o fígado materno e fetal, e é responsável pela oxidação, redução, hidrólise e conjugação de fármacos (Febrasgo, 2011; Blanco-Castañeda *et al.*, 2020). Várias enzimas do sistema P450 foram identificadas na placenta como resumido no Quadro 2.

Quadro 2 - Enzimas detectadas na placenta humana

ENZIMA	1º TRIMESTRE			GESTAÇÃO COMPLETA		
	mRNA	PROTEÍNA	FUNÇÃO	mRNA	PROTEÍNA	FUNÇÃO
CYP1A1	+	+	+	+	+	+
CYP1A2	+	ND	-	-	+	+
CYP1B1	+	ND	ND	+	ND	ND
CYP2C8	+	ND	ND	+	+	ND
CYP2C9	+	ND	ND	+	+	ND
CYP2D6	+	ND	ND	-	ND	-
CYP2E1	+	+	-	+	-	-
CYP2F1	+	ND	ND	+	ND	ND
CYP2J2	+	+	ND	++	+	+
CYP3A4	+	+	-	+	+	+
CYP3A5	+	+	-	+	+	+
CYP3A7	+	+	-	+	+	+
CYP4B1	+	ND	ND	+	ND	ND
CYP19A1	+	ND	ND	++	+	+
GST	ND	ND	+	+	+	+
UGT	+	+	ND	+	+	+
SULT	ND	+	+	+	+	+
NAT	ND	ND	+	+(?)	ND	+

Fonte: Adaptado de Blanco-castañeda *et al.* (2020)

GST: Glutathione S-transferase; UGT: Uridina 5`-difosfato glicuroniltransferase; SULT: Sulfotransferase; NAT: N-acetiltransferase; ND: Dado não disponível

4.1.2 Alterações fisiológicas e farmacocinéticas na gestação

Na gravidez, a placenta libera grandes quantidades de gonadotropina coriônica humana (HCG), estrogênios, progesterona e somatomamotropina coriônica humana (HSC), substâncias que podem ser consideradas essenciais à gravidez normal (Hall, 2017). No primeiro trimestre, a fonte de hormônios esteroides é o corpo lúteo; já no segundo e terceiro trimestres, a fonte é a placenta (Costanzo, 2018). A HCG evita a involução do corpo lúteo ao final do ciclo menstrual, fazendo com que ele secrete quantidades ainda maiores de seus hormônios sexuais — progesterona e estrogênios

— pelos próximos meses. Por consequência, impedem a menstruação e mantêm o endométrio intacto, que por sua vez, armazena altas quantidades de nutrientes, em vez de se descamar em produto menstrual (Silverthorn, 2017; Hall, 2017). As altas quantidades de estrogênios causam aumento do útero materno, das mamas e crescimento da estrutura dos ductos da mama; secreção de prolactina e também aumento da genitália externa feminina da mãe (Hall, 2017; Costanzo, 2018). Os estrogênios também relaxam os ligamentos pélvicos da mulher, assim as articulações sacroilíacas ficam relativamente maleáveis; e a sínfise pubiana, elástica. Mudanças que facilitam a passagem do feto pelo canal de parto (Hall, 2017).

A progesterona mantém o revestimento endometrial do útero; diminui a contratilidade do útero, evitando, um possível aborto espontâneo e ajuda o estrogênio a preparar as mamas da mãe para a amamentação (Hall, 2017; Costanzo, 2018). A HSC é secretada por volta da 5ª semana de gestação, aumentando progressivamente durante o restante da gravidez proporcionalmente ao peso da placenta. A HSC diminui a sensibilidade à insulina e a utilização de glicose pela mãe, de forma que quantidades maiores de glicose estejam disponíveis ao feto (sua principal fonte de energia para crescimento) e também promove a liberação de ácidos graxos livres das reservas de gordura da mãe, possibilitando uma fonte alternativa de energia para o metabolismo materno durante a gestação (Silverthorn, 2017; Hall, 2017).

Durante a gravidez, as concentrações hormonais de progesterona e estrogênio alteram-se drasticamente, passando de 10-35 ng/mL durante a fase lútea do ciclo menstrual para 100-300 ng/mL e de 50 pg/mL durante a fase folicular do ciclo para até 25000 pg/mL, respectivamente (Pinheiro; Stika, 2020).

Muitas alterações fisiológicas que ocorrem na gestação podem modificar a farmacocinética. Ao longo da gestação, a biodisponibilidade de fármacos é alterada devido a estas modificações fisiológicas no organismo da mulher. As concentrações hormonais, volume de fluidos e gorduras, débito cardíaco, taxa de filtração glomerular, concentração de proteínas e enzimas metabolizadoras de fármacos são significativamente diferentes quando comparados aos de uma mulher não grávida. Cada um destes parâmetros pode afetar a farmacocinética e, por consequência, pode causar algum impacto na eficácia e toxicidade dos medicamentos (Pinheiro; Stika, 2020; Schoretsanitis *et al.*, 2020). O Quadro 3 resume as alterações farmacocinéticas na gestação.

Quadro 3 - Alterações farmacocinéticas durante a gestação

Parâmetros Fisiológicos na Gestação	Consequências na Farmacocinética
Retardo no esvaziamento gástrico e aumento do pH gástrico	Alteração na biodisponibilidade e retardo para atingir a concentração máxima (C _{máx}) após a administração oral
Redução da albumina plasmática	Aumento da fração livre do fármaco
Aumento do débito cardíaco	Aumento do fluxo sanguíneo hepático e no metabolismo de alguns fármacos
Aumento da água total no organismo e fluido extracelular	Alterações na distribuição; Aumento do volume de distribuição (V _d) para fármacos hidrofílicos
Aumento do compartimento lipídico	Redução da excreção de fármacos lipofílicos; Aumento do V _d de fármacos hidrofóbicos
Aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular	Aumento do clearance renal
Alteração da atividade das isoenzimas CYP450 e da Uridina 5'-difosfato glicuroniltransferase	Alteração da biodisponibilidade oral e da eliminação hepática

Fonte: Adaptado de Pariente *et al.* (2016)

4.1.3 Período embrionário e teratogênicos

Após a fertilização, o ovo fertilizado leva em torno de quatro a cinco dias para se locomover entre a tuba e a cavidade uterina, período em que ocorrem múltiplas divisões celulares até que o ovo (agora chamado de blastocisto) se torne uma esfera oca com aproximadamente 100 células. A camada interna do blastocisto se desenvolverá formando o embrião e outras três membranas extra embrionárias (âmnio, alantóide e saco vitelino); parte de sua camada externa origina o córion que é responsável pela formação da placenta. Por volta de sete dias após a fertilização, o blastocisto se implanta no endométrio. Conforme o blastocisto continua a se dividir, se tornando um embrião; as células que se tornarão a placenta formam as vilosidades coriônicas. No final da 2ª semana, capilares fetais crescem e penetram no endométrio vascularizado, por onde ocorrem as trocas de nutrientes, gases e resíduos entre mãe e embrião (Hall, 2017; Costanzo, 2018).

Durante a 3ª semana, há um rápido desenvolvimento do embrião, caracterizado pelo aparecimento da linha primitiva, desenvolvimento da notocorda (sustento do corpo em desenvolvimento) e diferenciação das três camadas germinativas (ectoderme, endoderme e mesoderme).

Da 4ª à 8ª semana, todas as principais estruturas externas e internas são estabelecidas, caracterizando o início do desenvolvimento dos principais sistemas de órgãos e ao final da oitava semana, o embrião apresenta um aspecto notadamente humano (Moore *et al.*, 2016). Esta fase do desenvolvimento embrionário é chamada

organogênese, e seu primeiro estágio trata-se da neurulação, na qual ocorre a formação do tubo neural que posteriormente se diferenciará no sistema nervoso central (SNC). O embrião mede cerca de três centímetros de comprimento neste momento (Silva *et al.*, 2021).

Com nove semanas de gestação, o embrião passa a ser chamado de feto e até o parto, durante todo o desenvolvimento fetal, temos principalmente o crescimento corporal e a diferenciação de tecidos, órgãos e sistemas; como podemos ver mais detalhadamente no quadro abaixo (Quadro 4) (Moore *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2021).

Quadro 4 - Principais acontecimentos e características fetais durante a gestação

Semana de gestação	Peso fetal (g)	Acontecimentos
0	-	Última menstruação antes da fertilização.
2 ^a	-	Fertilização do óvulo (zigoto). Formação do blastocisto.
3 ^a	-	Blastocisto se implanta na parede uterina (endométrio) e a bolsa amniótica começa a ser formada.
5 ^a	-	Início da formação do tubo neural (será o cérebro e medula espinhal).
8 ^a	-	Cabeça mais arredondada com características humanas. Genitália externa ainda sem diferenciação.
9 ^a	8	Rápido crescimento do corpo. Pálpebras se fechando ou fechadas. Presença de hérnia intestinal.
12 ^a	45	Formação de urina. Genitália externa é distinguível. Pescoço bem definido.
14 ^a	110	A cabeça está ereta. Os membros inferiores estão bem desenvolvidos. Desenvolvimento inicial das unhas dos pés. O feto consegue ouvir
18 ^a	320	Os movimentos do feto (pontapés) podem ser sentidos pela mãe. A placenta está completamente formada.
22 ^a	630	A pele é enrugada e vermelha. O feto está viável para sobreviver fora do útero.
24 ^a	820	Presença das unhas das mãos. Corpo magro. A mulher começa a ganhar peso mais rapidamente.
30 ^a	1700	Olhos abertos. A maioria dos fetos tem cabelo. Presença das unhas dos pés. Corpo mais roliço. Testículos descendo.
36 ^a	2900	Corpo gorducho. Pele lisa. Membros flexionados; mãos fechadas
38 ^a	3400	Tórax saliente. Testículos no escroto ou palpáveis nos canais inguinais. As unhas ultrapassam a ponta dos dedos.

Fonte: Adaptado de Moore, *et al.*, (2016)

Um agente teratogênico, também chamado teratógeno, é uma substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que não está presente no genoma humano, mas ainda assim se apresenta durante a vida embrionária, gerando alterações funcionais ou estruturais no embrião ou feto em desenvolvimento (Febrasgo, 2011). As malformações dependem do período gestacional de exposição. Além das malformações, os agentes teratogênicos podem causar retardo de crescimento intrauterino e morte do feto (Silva *et al.*, 2021).

Devido às preocupações quanto a segurança de fármacos prescritos durante a gravidez, a agência regulatória estadunidense, Food and Drug Administration (FDA), implementou em 1979 a “classificação de risco na gestação” que tem como objetivo fornecer informações baseadas em evidências científicas sobre o uso de medicamentos na gravidez. Cada fármaco é classificado em categorias A, B, C, D ou

X com base na ausência ou presença de dados sobre a segurança de seu uso durante a gravidez, o tipo de sujeitos e os resultados do estudo (Quadro 5). Essa classificação visa auxiliar prescritores em suas decisões. Em 2014 a FDA emitiu nova resolução determinando a substituição nas bulas da “classificação de risco” por evidências científicas relevantes para a análise do risco-benefício do fármaco na gestação e lactação. No Brasil a classificação de risco é parte das informações que constam das bulas dos medicamentos (Silva *et al.*, 2021).

Quadro 5 - Categoria de risco de fármacos durante a gestação

Categoria de risco	
A	Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal
B	Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas
C	Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas
D	O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como, por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras
X	Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente

Fonte: Adaptado de FDA e RDC Nº 60, de 17 DE DEZEMBRO DE 2010

5. ANTIDEPRESSIVOS E GESTAÇÃO

5.1 Transtornos depressivos na gestação

Atualmente, os transtornos depressivos são uma das principais doenças que afetam a população mundial. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) os transtornos depressivos reúnem vários quadros como, por exemplo: transtorno disruptivo de desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, entre outros. Esses transtornos têm em comum a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas

e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. O transtorno depressivo maior é a condição clássica desse grupo de transtornos. Ele é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas (American Psychiatric Association, 2014).

As mulheres estão mais susceptíveis à depressão em comparação aos homens, devido a diferenças genéticas, hormonais e ao papel do gênero na sociedade (Rodrigues *et al.*, 2017). Na gestação, a mulher está mais vulnerável ao desenvolvimento de transtornos mentais em comparação a outras fases da vida, devido às mudanças físicas, hormonais, psíquicas e de inserção social relacionadas à gestação (Rodrigues *et al.*, 2017), além disso, suas defesas físicas e psicossociais estão direcionadas à proteção do feto (Amorim *et al.*, 2020). Os sintomas depressivos podem transcorrer em qualquer fase da gestação, mas especialmente no terceiro trimestre, devido às preocupações com o parto e os cuidados com o recém-nascido (Rodrigues *et al.*, 2017).

Os transtornos mais comuns associados a gravidez e puerpério são os sintomas depressivos, depressão pós-parto e psicose puerperal (Rodrigues *et al.*, 2017), sendo que, mulheres que apresentam sintomas depressivos e ansiosos durante a gestação têm mais chances de vivenciar sintomas de depressão pós-parto (Arrais *et al.*, 2019).

Estudos apontam a prevalência de transtornos mentais em até 20% nas mulheres (Pearlstein, 2015; Kassada *et al.*, 2015; Lucci *et al.*, 2016), mais comumente a ansiedade e os transtornos do humor. Mais especificamente no Brasil, em torno de 10 a 15% das mulheres têm um episódio depressivo durante a gestação ou no primeiro ano pós-parto (Kassada *et al.*, 2015); segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo, 2011) esse número está entre 10 a 20%. Uma revisão sistemática apontou que a prevalência de transtornos depressivos na gestação é de 11% no primeiro trimestre e cerca de 8,5% no segundo e terceiro trimestres (Pearlstein, 2015). O estudo transversal de Kassada *et al* (2015) relata que 12,94% das gestantes declararam ter algum transtorno mental, sendo os diagnósticos confirmados com consultas a prontuários médicos. Segundo Silva *et al* (2016) a prevalência de depressão durante a gestação foi de 14,8%, sendo a maioria delas no segundo trimestre. Alguns fatores sociodemográficos que se mostraram mais

associados aos transtornos foram a idade, etnia, situação socioeconômica e conjugal (Pearlstein, 2015; Kassada *et al.*, 2015).

Os antidepressivos são a indicação usual para o tratamento deste transtorno. Essa classe de fármacos também é indicada no tratamento de transtornos do pânico, ansiedade generalizada, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno obsessivo-compulsivo (Katzung, 2018).

Entretanto, poucos estudos investigam as alterações farmacocinéticas desses fármacos durante a gestação. Isso dificulta a elaboração de protocolos de orientações específicas para o tratamento medicamentoso do transtorno depressivo em gestantes. Este fato aumenta o risco da administração de doses ineficazes de medicamentos e/ou da ocorrência de eventos adversos (Pinheiro; Stika, 2020).

5.2 Fármacos antidepressivos

Os antidepressivos são classificados de acordo com os seus alvos farmacológicos. Assim temos:

- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

A classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) são mais comumente prescritos, e inclui a fluoxetina, a sertralina e citalopram que são isômeros formulados em suas formas racêmicas, enquanto paroxetina e fluvoxamina não são opticamente ativas e o escitalopram é o enantiômero S do citalopram. Todos são altamente lipofílicos (Katzung, 2018).

Estes fármacos inibem alostericamente o transportador de serotonina (Katzung, 2018), aumentando as concentrações desse neurotransmissor na fenda sináptica (Golan *et al.*, 2014). Além disso, estão menos propensos a causar efeitos adversos anticolinérgicos quando comparados aos antidepressivos tricíclicos, portanto, sendo menos perigosos na superdosagem (Rang *et al.*, 2016).

- Antidepressivos tricíclicos (ATC) e inibidores de recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSN)

Imipramina, desipramina, nortriptilina, amitriptilina, clomipramina e doxepina são fármacos que compõem a classe dos ATC (Katzung, 2018; Golan *et al.*, 2014). Os IRSN incluem a venlafaxina e seus metabólitos, desvenlafaxina, duloxetina e

levomilnacipram. Atuam inibindo os transportadores de serotonina e noradrenalina, diminuindo a recaptação desses neurotransmissores pelo neurônio pré-sináptico (Katzung, 2018).

Os ATC são bem absorvidos e ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, apresentando longas meias-vidas (chegando a 20 horas para imipramina e desipramina, sendo ainda mais longas em idosos). Podem ser submetidos à metabolismo por desmetilação, hidroxilação aromática e conjugação de glicuronídeos, sendo que apenas cerca de 5% destes fármacos são excretados inalterados pela urina (Rang *et al.*, 2016; Katzung, 2018).

- Outras classes de antidepressivos

Antagonistas dos Receptores 5-HT₂, trazodona e nefazodona são os principais representantes dessa classe. Alguns antidepressivos como bupropiona, mirtazapina, amoxapina, vilazodona e maprotilina não se enquadram entre as outras classes descritas anteriormente devido suas estruturas, por isso, encontram-se na classe de tetracíclicos e monocíclicos (Katzung, 2018). Atualmente, os Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO) raramente são utilizados pela sua toxicidade, menor eficácia clínica e interações potencialmente letais com alimentos e outros fármacos; fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina, iproniazida e moclobemida são alguns dos fármacos pertencentes a esta classe de antidepressivos (Rang *et al.*, 2016; Katzung, 2018).

5.3 Uso de antidepressivos durante a gestação

Transtornos de humor não tratados durante a gravidez estão relacionados a riscos para a saúde da gestante e do feto (Deligiannidis *et al.*, 2014). Os antidepressivos são os fármacos mais prescritos a gestantes (Schoretsanitis *et al.*, 2020). A decisão sobre a adoção dessa terapia farmacológica deve ser tomada com base na gravidade do transtorno e apenas quando o risco potencial para o feto - resultante da exposição terapêutica - for maior que o risco da ausência de tratamento do transtorno mental materno; especialmente considerando que a segurança de tais fármacos ainda não é bem estabelecida quando utilizadas por gestantes (Amorim *et al.*, 2020). Devido às alterações farmacocinéticas presentes na gestação, pode ocorrer a redução das concentrações do fármaco e/ou ineficácia terapêutica (Deligiannidis *et al.*, 2014), contribuindo para as controvérsias relacionadas ao risco-benefício e

limitação de informações sobre os possíveis efeitos adversos, sendo o risco de teratogenicidade uma das maiores preocupações (Rodrigues *et al.*, 2017). Como consequência, 50% das mulheres preferem interromper o tratamento antes ou durante a gestação (Molenaar *et al.*, 2020), sendo que a maioria delas pode apresentar uma recaída durante a gravidez (Deligiannidis *et al.*, 2014).

Entre as diversas complicações que podem acometer uma gestante, algumas apresentam maior incidência entre aquelas que fazem uso de antidepressivos, tais como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, problemas na placenta, ruptura prematura das membranas, sangramento e indução à cesariana (Rodrigues *et al.*, 2017).

Em uma revisão sistemática com metanálise, Molenaar *et al.*, (2020) analisou mais de 14 milhões de gravidezes em 15 países de alta renda, durante um período de 26 anos (1989 a 2015); os antidepressivos mais comumente prescritos foram os ISRS, seguidos dos IRSN e os tricíclicos. Durante a gravidez, foi descrito que o uso de ISRS no primeiro trimestre correspondia a 2,46%, 1,59% no segundo e 1,84% no terceiro trimestre. A prevalência observada se mostrou menor que o uso durante toda a gravidez, registrada em 3,01%. Considerando os medicamentos pertencentes a esta classe, a sertralina foi a mais consumida (1,10%), seguida do citalopram e da fluoxetina, 0,77% e 0,76%, respectivamente.

Tendo em consideração as regiões contempladas por esta revisão, as prevalências apresentaram maior variação com esse critério, em comparação com a classe de antidepressivos. Em países da Europa e Australásia (Austrália, Nova Zelândia, Nova Guiné e outras ilhas do oceano Pacífico Sul), a prevalência do uso de antidepressivos foi de 1,6% e 1,3%, respectivamente; enquanto países da América do Norte demonstraram prevalência por volta de 5,5% (Molenaar *et al.*, 2020). A revisão não contemplou países Africanos, da Ásia Central, Europa Oriental e Oriente Médio.

Antidepressivos são eliminados majoritariamente por biotransformação hepática pelas isoenzimas do sistema P-450 e secundariamente pelas enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) e N-acetiltransferase (NAT2). A atividade enzimática modifica-se ao longo da gestação o que pode resultar em alterações da concentração plasmática dos antidepressivos (Deligiannidis *et al.*, 2014; Schoretsanitis *et al.*, 2020).

A revisão de literatura de Deligiannidis *et al* (2014) mostra alterações na atividade das isoenzimas do sistema P-450 que ocorrem ao longo da gestação provavelmente associadas ao aumento dos hormônios esteroides. Essas enzimas

podem apresentar diminuição (CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6) ou aumento (CYP2A6 e CYP3A4) da atividade. Enzimas envolvidas nos processos de conjugação também apresentam alterações na atividade (Deligiannidis *et al.*, 2014). Por exemplo, a UGT1A4, tem sua atividade aumentada devido a maior quantidade de estrogênio (Pinheiro; Stika, 2020).

As isoenzimas CYP1A2 e CYP2C19 tem suas atividades reduzidas ao longo da gestação, em cerca de 70% e 50%, respectivamente (Deligiannidis *et al.*, 2014). As enzimas da família CYP3A são responsáveis pela metabolização de mais de 50% dos fármacos e apresentam alterações da atividade no decorrer da gestação (Pariente *et al.*, 2016; Pinheiro; Stika, 2020). Embora inicialmente possa se observar diminuição da atividade da isoenzima CYP3A4 (Deligiannidis *et al.*, 2014), a atividade desta enzima aumenta ao longo da gestação, podendo aumentar a metabolização dos fármacos que são seus substratos com consequente diminuição das concentrações plasmáticas (Pariente *et al.*, 2016; Schoretsanitis *et al.*, 2020; Pinheiro; Stika, 2020). A CYP2D6 é a segunda CYP mais ativa, metabolizando cerca de 25% dos fármacos, incluindo diversos psicotrópicos, (Pinheiro; Stika, 2020), essa enzima apresenta aumento de atividade na gestação, afetando o metabolismo de um grande número de fármacos das classes de ISRS, IRSN e ATC (Deligiannidis *et al.*, 2014). A CYP2B6 contribui com a metabolização de cerca de 3-12% mas é difícil de ser estudada pois costuma atuar em conjunto com outras CYPs (Pinheiro; Stika, 2020). O Quadro 6 resume as alterações da atividade das isoenzimas CYP450 na gestação.

Quadro 6 - Alterações na atividade enzimática das isoenzimas CYP-450 durante a gestação

ENZIMA	ALTERAÇÃO DURANTE A GESTAÇÃO
CYP2C8 CYP2C9 CYP2D6 CYP2E1 CYP3A4 UGT1A4 UGT2B7	Aumento
CYP1A2 CYP2C19 CYP2B6	Diminuição

Fonte: Adaptado de Deligiannidis *et al.* (2014); Pariente *et al.* (2016)

Como mencionado anteriormente, os fármacos antidepressivos são eliminados majoritariamente por biotransformação hepática pelas isoenzimas do sistema P450. Deligiannidis *et al.* (2014), sintetiza a literatura relacionada aos impactos das flutuações das atividades das isoenzimas no sistema P450 na biotransformação dos antidepressivos, como resumido no Quadro 7.

Quadro 7 - Alterações no metabolismo de fase 1 de antidepressivos durante o período gestacional e indicações para ajuste de dose perinatal

Antidepressivos	Enzimas envolvidas no metabolismo	Alterações metabólicas
Aumento de dose pode ser indicado após a 20ª semana de gestação		
Citalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	Aumento do metabolismo entre a 20ª semana e o parto
Clomipramina	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	Diminuição da concentração plasmática
Imipramina	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	Diminuição da concentração plasmática
Aumento de dose pode ser indicado no terceiro trimestre de gestação		
Fluoxetina	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	Maior concentração sérica no período pós-parto comparado ao terceiro trimestre; média da relação fluoxetina/metabólito diminui ao longo da gestação
Fluvoxamina	CYP1A2, CYP2D6	Aumento da atividade de CYP2D6 no terceiro trimestre
Nortriptilina	CYP2D6	Diminuição de concentração plasmática
Paroxetina	CYP2D6, CYP3A4	Concentrações plasmáticas podem aumentar ou diminuir dependendo do genótipo do metabolizador
Sertralina	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	Variações marcantes na farmacocinética
Não há recomendação para ajuste de dose		
Venlafaxina	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4	Metabolismo estável ao longo da gestação e pós-parto; um relato de aumento de 2X na concentração plasmática no pós-parto.
Não há dados suficientes para recomendar o ajuste de dose		
Amitriptilina	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	Dados insuficientes sobre as alterações metabólicas durante a gestação
Bupropiona	CYP2B6, CYP2D6, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4	
Desipramina	CYP2D6	
Desvenlafaxina	CYP3A4	
Doxepina	CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4	
Duloxetina	CYP1A2, CYP2D6	
Mirtazapina	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	
Trazodona	CYP3A4	
Trimipramina	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	
Vilazodona	CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6	

Fonte: Adaptado de Deligiannidis *et al.* (2014)

Algumas mulheres podem apresentar uma taxa de metabolismo de ISRS mais alta ao final da gravidez, o que pode implicar no aumento da dosagem inicial para manter o efeito terapêutico. No entanto, os ATC possuem um metabolismo complexo, dificultando estudos específicos o suficiente para detalhar as alterações farmacocinéticas que ocorrem durante o período gestacional; o mesmo ocorre com os IRSN (Deligiannidis *et al.*, 2014).

5.4 Efeitos teratogênicos dos antidepressivos

A administração dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina, principalmente no terceiro trimestre da gestação, está relacionada a possíveis complicações neonatais tais como agitação, irritabilidade, vômitos, diarreia, hipoglicemia, hipotermia, desconforto respiratório, tremores, choro contínuo, além de alterações no sono e na alimentação (Amorim *et al.*, 2020), além disso o uso de antidepressivos está associado a um risco em torno de 6 vezes maior de desenvolvimento de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. (Febrasgo, 2011). A exposição aos antidepressivos durante o primeiro trimestre da gestação também foi associada ao aumento da taxa de abortos, partos prematuros e malformações como cardiopatias congênitas (Rodrigues *et al.*, 2017). Além disso, a exposição à paroxetina durante a gestação foi associada ao aumento de anomalias cardíacas (Febrasgo, 2011; Rodrigues *et al.*, 2017), enquanto a sertralina e o citalopram podem estar relacionados com o aumento de anomalias urinárias e digestivas e defeito septal (Rodrigues *et al.*, 2017).

Hanley e Mintzes (2014) avaliaram 35.303 gestantes das quais 22.275 delas faziam uso de antidepressivos - principalmente os ISRS, segundo esses autores a utilização desses fármacos está associada a um alto índice de parto prematuro e maior risco de defeitos cardíacos congênitos nos recém-nascidos.

Os riscos cardíacos podem estar associados a outros fatores de risco, como consumo de álcool, drogas, tabagismo, alimentação precária, obesidade e doenças crônicas, por exemplo (Rodrigues *et al.*, 2017).

Por outro lado, no estudo de Huybrechts *et al.* (2014), com um total de 949.504 gestantes, não houve constatação de aumento significativo do risco de malformações cardíacas nos bebês nascidos de mulheres que fizeram uso de antidepressivos durante o primeiro trimestre de gestação, quando comparadas aquelas que não fizeram uso.

Complicações neurocomportamentais a longo prazo não foram observadas, apenas alguns efeitos transitórios leves que desapareceram por volta de 2 semanas após o parto, como tremores, irritabilidade, hiperreflexia, alterações de sono, choro excessivo, aumento de tônus muscular e alterações respiratórias e gastrointestinais (Febrasgo, 2011).

A bupropiona não demonstrou aumento de complicações congênitas aos bebês expostos. Outros fármacos como mirtazapina e trazodona não apresentam evidências suficientes para comprovar sua segurança de uso neste período (Febrasgo, 2011).

Os antidepressivos tricíclicos devem ser evitados principalmente no primeiro e terceiro trimestre, embora ainda não seja conclusiva a presença de malformações congênitas após a utilização. Recomenda-se a suspensão do uso cerca de 2 semanas antes do parto, a fim de se evitar distúrbios cardíacos, irritabilidade, desconforto respiratório, convulsões, espasmos musculares ou retenção urinária nos recém-nascidos (Amorim *et al.*, 2020).

O uso de antidepressivos no terceiro trimestre, pode estar associado ao risco de síndrome de abstinência no recém-nascido, com sintomas como irritabilidade, tremores, dificuldade com a alimentação e o sono (Silva *et al.*, 2016; Amorim *et al.*, 2020), taquipneia, cianose e cólica (Febrasgo, 2011).

Alguns estudos sugerem que estes fármacos causam complicações gestacionais, como prematuridade, baixo peso ao nascer, (Silva *et al.*, 2016; Amorim *et al.*, 2020), diminuição do escore de Apgar, diminuição da circunferência cefálica, desenvolvimento deficiente no primeiro ano de vida (Silva *et al.*, 2016) e pré-eclâmpsia. Entretanto, outros estudos longitudinais demonstraram que crianças expostas no período intrauterino aos antidepressivos tricíclicos têm inteligência global e desenvolvimento motor, comportamental e de linguagem dentro da normalidade (Febrasgo, 2011; Amorim *et al.*, 2019).

O Quadro 8 mostra a classificação de risco dos antidepressivos.

Quadro 8 - Classificação dos medicamentos

FÁRMACO	CATEGORIA DE RISCO
INIBIDORES DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA	
Fluoxetina	C (D se usado na 2ª metade da gravidez)
Sertralina	C (D se usado na 2ª metade da gravidez)
Escitalopram	C (D se usado na 2ª metade da gravidez)
Fluvoxamina	C (D se usado na 2ª metade da gravidez)
Paroxetina	D
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS	
Imipramina	D
Clomipramina	C
Nortriptilina	D
Amitriptilina	D
Trimipramina	C
Desipramina	C
Doxepina	C
MODULADORES DE RECAPTAÇÃO DE 5-HT₂	
Trazodona	C
Nefazodona	C
TETRACÍCLICOS E MONOCÍCLICOS	
Bupropiona	C
Mirtazapina	C
Maprotilina	B
Amoxapina	C
INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE	
Moclobemida	C
INIBIDORES DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA	
Venlafaxina	C

Duloxetine	C
------------	---

Fonte: RDC Nº 60, de 17 DE DEZEMBRO DE 2010

6. EXPOSIÇÃO MATERNA AO ETANOL

6.1 Histórico do consumo de etanol e suas consequências

O etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) é uma substância polar e hidrossolúvel (Varian *et al.*, 2020), apresentando-se como um líquido incolor com odor característico e sabor pungente (Pubchem, 2022). Está presente nas bebidas alcoólicas e é classificado como um depressor do sistema nervoso central.

O consumo de etanol nas antigas civilizações é bem fundamentado por meio de representações iconográficas de cenas de bebidas e análises arqueoquímicas baseadas na detecção de indicadores de bebidas fermentadas em resíduos aderidos à matriz cerâmica de cacos de cerâmica (Guerra-Doce, 2014). Evidências de misturas alcoólicas fermentadas de arroz, mel e frutas foram encontrados em jarras de cerâmica datadas por volta de 7000-6600 a.C., onde atualmente se encontra a China (Guerra-Doce, 2014; McGovern *et al.*, 2004).

Acredita-se que, inicialmente, as bebidas alcoólicas eram consumidas apenas durante ocasiões especiais, como rituais, festas e funerais, o que contribuía para as relações sociais e consolidação de poder político (Guerra-Doce, 2014).

Com o avanço da história, houve aumento na produção e comercialização de bebidas alcoólicas, - a Revolução Industrial no século XVIII desempenhando importante papel - e por consequência, o consumo crescente e contínuo acarretou diversos problemas de saúde (Cebrid, 2003).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece o etanol como a substância de abuso mais consumida em diversos países do mundo, inclusive no Brasil. Segundo seus dados, em 2016, indivíduos maiores de 15 anos apresentavam uma média anual de consumo de 6,4 litros de etanol puro, sendo que no Brasil, essa média foi de 7,8 litros. A bebida mais consumida foi a cerveja (62%), seguida das bebidas destiladas (34%), vinho (3%) e outras (1%) (World Health Organization, 2018).

Ainda segundo a OMS, o etanol tornou-se a substância mais consumida no mundo na última década, e os transtornos pelo consumo de etanol, um dos principais problemas de saúde pública na América Latina, especialmente no Brasil (Lanza *et al.*, 2021).

O III Levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil (2017), demonstrou que o consumo de etanol pelas mulheres é relativamente menor quando comparado aos homens, seja avaliando o consumo dos últimos 30 dias (21,9% e 38,8%, para mulheres e homens, respectivamente), 12 meses (35,0%; 51,6%), “binge drinking” (9,5%; 24,0%) (Lnu, 2017). Atualmente, a dependência ao etanol ou transtorno pelo uso de álcool é definida como um transtorno crônico caracterizado pela incapacidade de controlar o seu consumo, dedicando seu tempo à obtenção, ao uso compulsivo e a recuperação de seus efeitos; além de apresentar tolerância ao etanol e um quadro característico de síndrome de abstinência (American Psychiatric Association, 2014).

6.2 Etanol – farmacocinética e mecanismo de ação

O etanol é uma molécula pequena solúvel em água que é absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal. Essa absorção é dividida entre o estômago (25%) e intestino delgado (75%) que ocorre de maneira rápida e completa. O pico plasmático de etanol ocorre cerca de 30 a 90 minutos após a sua ingestão (Varian *et al.*, 2020). A presença de alimentos, principalmente gorduras, retarda o esvaziamento gástrico e conseqüentemente a absorção do etanol (Katzung, 2018).

A distribuição ocorre rapidamente, de modo que as concentrações teciduais se aproximam da concentração plasmática e o volume de distribuição se assemelha à quantidade total de água corporal (0,5-0,7 L/kg) (Katzung, 2018). Dessa forma, o etanol é facilmente encontrado na saliva, sangue, líquido cefalorraquidiano, suor, urina, líquido amniótico e leite materno (Rodrigues, 2014). O SNC recebe uma grande proporção do fluxo sanguíneo, portanto, o etanol atravessa suas membranas e rapidamente a concentração aumenta (Katzung, 2018).

As mulheres - mesmo que façam o consumo de doses equivalentes - apresentam concentração sanguínea mais alta que os homens, devido a diferenças no metabolismo pré-sistêmico, causado pela menor atividade da álcool-desidrogenase gástrica. Além disso, o volume de distribuição do etanol é menor em mulheres devido

ao menor compartimento de água corpórea em comparação ao sexo masculino (Katzung, 2018; Segre, 2017).

A biotransformação do etanol envolve três via distintas: a principal via é das desidrogenases que inclui as enzimas álcool desidrogenase (ADH) que faz parte de uma família de enzimas citosólicas que catalisam a conversão de 90 a 98% do etanol a acetaldeído. O restante, que não é convertido, é eliminado pelos rins, pele e pulmões (Katzung, 2018; Varian *et al.*, 2020; Lanza *et al.*, 2021).

A enzima ADH encontra-se predominantemente no fígado, mas pequenas quantidades também estão no SNC e no sistema digestório. Existem variações genéticas consideráveis nas enzimas afetando a taxa de metabolismo do etanol e, aparentemente, também alterando a vulnerabilidade a transtornos de abuso de etanol (Katzung, 2018). Foram descritas sete classes da enzima ADH, sendo denominadas ADH I a VII, e cada uma dispõe de uma velocidade de oxidação do etanol. A isoenzima ADH1 pertencente à classe I, é a mais eficiente, contribuindo de 75 a 90% do metabolismo do etanol (Pinheiro, 2015; Da Silva *et al.*, 2018). Por exemplo, um indivíduo que possui o alelo ADH1B (e suas variantes ADH1B2 e ADH1B3) que é associado à rápida conversão de etanol a acetaldeído, foi demonstrado como uma espécie de protetor contra a dependência alcoólica (Katzung, 2018; Da Silva *et al.*, 2018; Lanza *et al.*, 2021).

A partir do momento em que as concentrações séricas de etanol aumentam significativamente, outras duas enzimas também começam a oxidar o etanol: MEOS, do inglês Microsomal Ethanol Oxidizing System (oxidação microssomal do etanol), e a catalase (CAT) (Pinheiro, 2015). O sistema MEOS é induzido durante o consumo crônico de etanol e utiliza o NADPH como cofator no metabolismo do etanol, consistindo basicamente das enzimas CYP P450 e suas isoformas, CYP2E1, CYP1A2 e CYP3A4, que estão localizadas majoritariamente no retículo endoplasmático liso do hepatócito (Lu; Cederbaum, 2018). Como resultado, o consumo excessivo de etanol e a indução enzimática não apenas aumenta a metabolização do etanol, como também o clearance hepático de outros fármacos metabolizados pelas mesmas isoenzimas do citocromo (P450) (Katzung, 2018).

Entre as enzimas citadas, a CYP2E1 possui o papel majoritário, apesar de participar de apenas 10% do metabolismo total do etanol; mostrando-se mais importante após o consumo crônico da bebida (Lu; Cederbaum, 2018).

O etanol é classificado como uma substância depressora do sistema nervoso central. Seu mecanismo de ação é bastante complexo e envolve além da alteração da composição lipídica das membranas celulares, a atuação em diversos tipos de receptores e proteínas efetoras. O etanol pode antagonizar os receptores glutamatérgicos (NMDA), serotoninérgicos (5-HT₃), colinérgicos nicotínicos e canais de Ca²⁺ do tipo L ou atuar como agonista alostérico dos receptores GABAérgicos (GABA-A) (Vengeliene et al., 2008). Desse modo, o etanol diminui a neurotransmissão excitatória e acentua a neurotransmissão inibitória do sistema nervoso central.

6.3 Consumo de etanol por gestantes

O consumo de etanol por mulheres não é recente, durante o Império Romano, por exemplo, já haviam relatos sobre a maior ocorrência de abortos, natimortos e malformações congênitas em crianças provenientes de mães consumidoras habituais de bebidas alcoólicas, durante o período gestacional (Segre, 2017). Em 1834, um relatório à Câmara dos Comuns no Reino Unido, apresentado por um comitê que investigava a embriaguez, indicou que os bebês nascidos de mães dependentes de etanol às vezes apresentavam "*um olhar faminto, enrugado e imperfeito*". Já em 1900, foi relatado aumento nas taxas de aborto e natimortos entre mulheres dependentes de etanol, além de aumento na frequência de epilepsia nas crianças sobreviventes (Jones; Smith, 1973). Dessa forma, os efeitos teratogênicos do etanol já são conhecidos desde o século XIX.

A prevalência do transtorno por uso de álcool entre as mulheres ainda mostra-se consideravelmente menor que a registrada entre os homens. Há estudos que mostram que a cada quatro pessoas do sexo masculino, uma torna-se dependente, enquanto para o sexo feminino, a proporção é de 1:10 (Segre, 2017).

Apesar disso, mulheres são mais propensas a desenvolver problemas de saúde causados pelo consumo de bebidas alcoólicas apresentando morbidade 1,5 a 2 vezes maior do que homens. Várias patologias estão relacionadas ao consumo de etanol entre elas podemos citar: cirrose, perda de memória, redução do volume cerebral, cardiomiopatia e cânceres na boca, esôfago, garganta, fígado, cólon e seios (World Health Organization, 2018). Além disso, mulheres que fazem consumo excessivo ou crônico de etanol são menos férteis e apresentam maior taxa de desordens menstruais (Dejong et al., 2019).

Embora a maioria das mulheres reduza ou interrompa o consumo de etanol ao descobrir a gravidez, algumas delas continuam consumindo na mesma ou até em maiores quantidades. A análise de vários estudos mostra que a prevalência do consumo de etanol entre gestantes é bastante variável. Estudo realizado por Popova *et al.*, (2018) aponta prevalência global de 9,8%; quando segmentada por regiões os autores mostram os seguintes resultados: África 10,0%; Américas 11,2%; Mediterrâneo Oriental 0,2%; Europa 25,2%; Sudeste Asiático 1,8%; Pacífico Ocidental 8,6%. O estudo de Lange *et al* (2017) que contemplou 31 países da América Latina e do Caribe em seu estudo, estimou que a prevalência brasileira seria de 15,2%.

Moraes e Reichenheim (2007), em pesquisa realizada na cidade do Rio de Janeiro, identificaram que 10,1% das gestantes estudadas consumiram etanol até o fim da gestação. Enquanto, Mesquita e Segre (2009) relataram que 21,4% de gestantes em uma população com vulnerabilidade social na cidade de São Paulo faziam uso de bebidas alcoólicas.

Segundo Kassada *et al* (2013), a prevalência de uso de etanol na gestação pode variar entre 0,5 e 62%, dependendo do estudo. Esses autores avaliaram o consumo de etanol em 394 gestantes acompanhadas nas 25 Unidades Básicas de Saúde do município de Maringá, dentre elas 6,09% faziam uso de etanol. Em um estudo de coorte realizado em Ribeirão Preto (SP, Brasil), no ano de 2016, demonstrou que cerca de 23% das gestantes consumiram etanol durante a gravidez (Silva *et al.*, 2021). Segundo Rigo *et al* (2020) em seu estudo epidemiológico transversal em uma maternidade referência no estado de Minas Gerais no Brasil, a prevalência do consumo de etanol entre gestantes foi 10,1%.

Muitos fatores aumentam o risco de consumo de bebidas alcoólicas durante a gestação, entre eles: o reconhecimento tardio da gravidez; a quantidade de etanol ingerida três meses antes da gestação (Dejong *et al.*, 2019); baixo nível socioeconômico e de escolaridade; coabitação com parceiro ou membro da família que bebe muito (Santana *et al.*, 2014; Varian *et al.*, 2020), tabagismo; uso de drogas ilícitas (Santana *et al.*, 2014; Segre, 2017); gestação não planejada; ausência de pré-natal; idade maior que 25 anos; ser solteira; estar desempregada; ter histórico de abuso sexual, físico ou negligência; história de encarceramento; histórico de estresse psicológico ou transtorno mental (Santana *et al.*, 2014). Outros estudos sugerem que o número de gestantes que ingerem bebidas alcoólicas cresce proporcionalmente com o aumento da escolaridade e da renda familiar (Varian *et al.*, 2020). Algumas questões

culturais brasileiras também são responsáveis pelo consumo de bebidas alcoólicas por mulheres durante o período gestacional. Um exemplo é a cerveja preta, consumida por gestantes sob orientação de suas avós e mães que argumentam que a bebida aprimora a geração de leite materno (Varian *et al.*, 2020).

6.4 Efeitos deletérios do etanol sobre o desenvolvimento embriofetal

A exposição pré-natal ao etanol é a maior causa de malformações congênitas que poderiam ser evitadas (Febrasgo, 2011). O consumo de bebidas alcoólicas durante a gestação pode causar consequências adversas à gestante e ao embrião/feto em desenvolvimento. Entre as consequências adversas estão o aumento do risco de aborto espontâneo, e contrações uterinas hipertônicas durante o trabalho de parto, levando a gestante a exaustão e ampliando o risco de sofrimento fetal (hipóxia). Ademais, observa-se também aumento do risco de descolamento prematuro de placenta, infecção, hemorragia pós-parto e da presença de mecônio no líquido amniótico (Varian *et al.*, 2020).

Estima-se que mais de 1 em cada 100 nascidos vivos apresentem manifestações relacionadas ao consumo de etanol na gestação (Santana *et al.*, 2014). A placenta é permeável ao etanol e uma hora após o consumo, o nível de etanol no sangue fetal é equivalente ao sangue da gestante, entretanto, considerando que o peso fetal é muito inferior ao peso da mãe, a concentração de etanol no sangue do feto torna-se significativamente maior (Da Silva *et al.*, 2018). Assim que ultrapassa a barreira placentária, o etanol atravessa a barreira hematoencefálica do feto prontamente. Independentemente do período gestacional, essa substância pode causar dano cerebral, mostrando-se mais deletério nas cinco primeiras semanas, podendo originar microcefalia devido à diminuição do crescimento cerebral (Da Silva *et al.*, 2018). Uma vez que o organismo - ainda imaturo - do feto não apresenta as enzimas em quantidade suficiente para realizar a metabolização do etanol, o líquido amniótico permanece embebido em etanol e acetaldeído, levando o feto a uma exposição longa e deletéria ao seu desenvolvimento (Varian *et al.*, 2020). O primeiro efeito tóxico do etanol observado no feto pode ser visto no cordão umbilical e na placenta, ambas sofrem vasoconstrição e conseqüentemente diminuem o fluxo sanguíneo, ampliando a probabilidade de danos fetais (Da Silva *et al.*, 2018).

No decorrer do período embrionário (nidação até a 8ª semana), o etanol promove alterações de divisão, proliferação, migração e diferenciação celular, resultando no surgimento de malformações grosseiras (anomalias físicas e dismorfismos). A partir do período fetal (9ª-14ª semana) a exposição ao etanol pode aumentar o risco de abortos - especialmente no 2º trimestre - e prejudicar o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) (Silva *et al.*, 2021).

Durante o período gestacional, o SNC é o órgão mais vulnerável ao efeito teratogênico do etanol, podendo acarretar danos e malformações que podem ser permanentes. Entre as lesões mais comuns, podemos citar as alterações estruturais nos lóbulos (frontal e parietal), no cerebelo, gânglios basais e corpo caloso, prejudicando funções cognitivas e motoras, originando déficit nas habilidades de aprendizagem e linguagem e provocando outras disfunções neurológicas que ocorrerão ao longo do crescimento da criança (Pinheiro, 2015; Da Silva *et al.*, 2018).

A resposta imune do recém-nascido também é afetada pelo consumo de etanol durante a gestação. Ocorre sua diminuição devido à baixa proliferação das células T e atividade das células NK (*Natural Killer*), redução da resposta à interleucina 6 e do número de células beta no baço, fígado e medula óssea, provocando aumento de ocorrências de infecções bacterianas (Segre, 2017).

O etanol, assim como seu produto do metabolismo, o acetaldeído, atuam diretamente sobre fatores do crescimento celular, contendo a proliferação de tecidos. O etanol, além do prejuízo ao desenvolvimento embriofetal, por meio inibição da enzima retinol desidrogenase, que reduz a síntese de ácido retinóico, também leva à formação de radicais livres de oxigênio, que por sua vez lesionam proteínas e lipídeos celulares, aumentando a apoptose e prejudicando a organogênese (Varian *et al.*, 2020). Sendo essencial para a formação de novos tecidos/órgãos e padrões craniofaciais, essa redução provoca as alterações craniofaciais encontradas da Síndrome Alcoólica Fetal (Segre, 2017).

Diversos fatores podem interagir na expressão dos efeitos teratogênicos do etanol, tais como o tempo de exposição, período da gestação, dose, interação com outras drogas e/ou tabagismo, estado nutricional materna e alterações genéticas (Segre, 2017).

Para gestantes que possuem os alelos ADH1B (e suas variantes ADH1B2 e ADH1B3), devido a sua capacidade de rápida conversão de etanol a acetaldeído, o feto estará mais protegido contra os efeitos do etanol e os riscos do desenvolvimento

da Síndrome Alcoólica Fetal (SAF), consequentemente reduzindo os riscos de danos neurológicos fetais (Da Silva *et al.*, 2018). Outra isoenzima reconhecida pela rápida oxidação do etanol é a ADH2, especialmente a que apresenta o alelo ADH2*2, pois em comparação com as que possuem o alelo ADH2*1, ela demonstra uma taxa maior de depuração alcoólica (Pinheiro, 2015). Isso se deve ao fato de que deste alelo codifica isoenzimas com a subunidade $\beta 2$ que tem uma oxidação *in vitro* 40 vezes mais rápida que as isoenzimas com subunidade $\beta 1$, como é o caso do alelo ADH2*1. Ou seja, gestantes que portarem o alelo ADH2*2 apresentam menores chances de terem filhos pertencentes ao espectro alcoólico fetal (Pinheiro, 2015).

O quadro 9 mostra as áreas possivelmente comprometidas em indivíduos expostos ao etanol durante o período gestacional.

Quadro 9 - Prejuízos associados ao Espectro de Desordens Fetais Alcoólicas (Fetal Alcohol Spectrum Disorders – FASD)

ÁREAS PREJUDICADAS	COMPLICAÇÕES OBSERVADAS EM INDIVÍDUOS EXPOSTOS AO ETANOL
COGNITIVA	- Aprendizagem auditiva prejudicada - Habilidades intelectuais não verbais prejudicadas - QI prejudicado - Memória comprometida (visual, de curto prazo, memória de trabalho, memória explícita e de recuperação) - Prejuízo na manipulação estratégica de informações para melhorar a memória - Prejuízo na codificação inicial de informações - Integração visomotora e visoespacial prejudicadas - Processamento lento de informações - Prejuízo da linguagem receptiva e expressiva - Compreensão prejudicada - Prejuízo no raciocínio matemático - Inflexibilidade cognitiva - Função executiva deficiente - Formação de conceitos prejudicada - Pouco raciocínio abstrato - Capacidade de planejar prejudicada
COMPORTAMENTAL/EMOCIONAL	- Dificuldade em se manter focado - Desorganização - Persistência prejudicada - Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade - Transtornos de ansiedade
SOCIAL	- Imaturidade emocional - Dificuldade em entender as consequências sociais do comportamento - Falta de percepção social
OUTRAS	- Dificuldades nas funções motoras grossa e fina - Dificuldades de processamento sensorial

Fonte: Adaptado de Blackburn *et al.* (2010)

6.7 Síndrome alcoólica fetal

As consequências resultantes do consumo de bebidas alcoólicas por gestantes e, conseqüentemente, a exposição fetal ao etanol são agrupadas sobre o termo “Espectro de Desordens Fetais Alcoólicas” (*Fetal Alcohol Spectrum Disorders – FASD*), consistindo em mudanças físicas, mentais e comportamentais que podem permanecer por toda a vida (Varian *et al.*, 2020). Contempla os defeitos congênitos relacionados ao etanol (*alcohol-related birth defects - ARBD*), as desordens de neurodesenvolvimento relacionadas ao etanol (*alcohol-related neurodevelopmental disorders - ARND*), a síndrome alcoólica fetal parcial (*partial fetal alcohol syndrome – PFAS*), a síndrome alcoólica fetal (*fetal alcohol syndrome - FAS*) e o transtorno

neurocomportamental associado à exposição pré-natal ao etanol (*neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure* - ND-PAE) (Segre, 2017).

Por volta de 1960, bem antes de conhecermos todos estes termos, Paul Lemoine, um pediatra francês, conta que ficou impressionado com a existência de uma síndrome ainda desconhecida entre crianças, essa síndrome incluía

“retardo de crescimento intrauterino grave resultando hipotrofia insignificante e duradoura, microcefalia, retardo psicomotor com problemas comportamentais (particularmente grande instabilidade), dismorfologia facial muito específica com depressão na ponte nasal e malformações frequentes (especialmente cardíacas e esqueléticas). Todas as crianças pareciam irmãos! Eles obviamente tinham uma síndrome bem definida, desconhecida para mim” (Lemoine, 1997, p. 225).

Apenas em 1967, este mesmo pediatra apresentou um relatório completo para a Sociedade Pediátrica do Oeste, chamado “As crianças de mães alcoólatras, anomalias observadas, discussão de 127 casos” (Lemoine, 1997), porém ainda não se sabia qual quantidade de etanol consumido representava risco ao feto (Da Silva *et al.*, 2018). Após alguns anos, em 1973, Jones e Smith estudaram a descrição de Lemoine, denominando-a como Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) e observaram que os padrões de alteração são: anomalias craniofaciais, alterações patológicas em membros, problemas de crescimento no início do pré natal, defeitos cardiovasculares e atraso em seu desenvolvimento cognitivo (Jones; Smith, 1973; Da Silva *et al.*, 2018).

A SAF está incluída no conceito de FASD e trata-se de um conjunto de prejuízos ao neurodesenvolvimento do recém-nascido, sendo causado pelo grau elevado de exposição fetal ao etanol (mais de 48-60 g de etanol/dia) (Santana *et al.*, 2014) e o período gestacional em que houve este consumo abusivo de etanol (Da Silva *et al.*, 2018). Suas principais características incluem: restrição de crescimento pré e pós-natal, baixa estatura, atraso no desenvolvimento, microcefalia, baixo peso ao nascer (BPN), dificuldade na realização de movimentos finos e dismorfismo facial. Também pode haver fenda palatina, anomalias articulares e cardíacas e vincos palmares alterados (Santana *et al.*, 2014; Segre, 2017).

Os sinais mencionados podem se apresentar em diferentes graus de severidade, além de nem sempre se manifestarem concomitantemente, a manifestação depende da dose e do tempo de exposição ao etanol, fazendo com que o desenvolvimento da criança seja prejudicado em intensidades distintas (Varian *et al.*, 2020). Por este motivo, indivíduos com SAF têm a tendência a apresentar problemas no aprendizado escolar e sociais (Dejong *et al.*, 2019).

O dismorfismo facial presente na SAF caracteriza-se por uma hemiface achatada, circunferência da cabeça menor que o normal, epicanto, ptose, anormalidades nas orelhas, fissuras palpebrais curtas, narinas antevertidas, lábio superior fino, filtro nasal apagado, nariz curto, ponte nasal baixa, micrognatia (Da Silva *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2021), lábio leporino, dentes pequenos com esmalte imperfeito, estrabismo, microftalmia e miopia (Silva *et al.*, 2021). Sendo que é necessário somente três dessas alterações faciais para se enquadrar no diagnóstico da SAF (Da Silva *et al.*, 2018). O dismorfismo facial descrito acima tende a melhorar com o avanço da idade dos indivíduos afetados (Santana *et al.*, 2014).

Seguindo as definições pelo CDC, o diagnóstico consiste na presença de três características, entre elas: possuir três dimorfias faciais específicas, anormalidades do sistema nervoso central em níveis neurológicos, estruturais e funcionais e a restrição do crescimento pré/pós-natal. Mesmo que a exposição ao etanol durante a gestação não seja confirmada, o diagnóstico é dado pela presença de todas as outras características da síndrome (Da Silva *et al.*, 2018).

As crianças que não se enquadram nos critérios da SAF, mas ainda assim tiveram exposição intrauterina ao etanol, apresentam disfunções comportamentais significativas, como por exemplo, impulsividade e também problemas de comunicação e socialização, dificultando a adaptação ao meio escolar e social (Varian *et al.*, 2020). Tais indivíduos enquadram-se no Espectro de Desordens Fetais Alcoólicas, quadro que não é tão severo quanto a SAF (Da Silva *et al.*, 2018).

Ainda que a exposição intrauterina ao etanol não ocasione sinais clínicos no recém-nascido/criança, o risco de prematuridade, neomortalidade e índices de Apgar menor que sete no 5º minuto de vida são maiores; a necessidade de cuidados especiais na unidade neonatal e de maior permanência no hospital também é mais frequente quando comparado às crianças de mães que não fizeram o uso de bebidas alcoólicas (Segre, 2017).

7. Conclusão

A gestação é um marco na vida de muitas mulheres, sendo o sonho de muitas delas. Também é um período de muitas incertezas e mudanças no organismo destas mulheres, como foi visto na revisão narrativa em questão; e o nascimento de um bebê saudável se torna o maior objetivo desta jornada que é a gestação. Entretanto, existem

agentes teratogênicos que podem causar deficiências congênitas, sendo divididos entre aqueles que podem ser evitados ou não. O etanol é um agente teratogênico evitável, visto que a gestante pode se abster do consumo da bebida durante o período gestacional e prevenir que o bebê esteja no espectro de desordens fetais alcoólicas. Todavia, nem sempre é possível escolher não consumir determinada substância em prol da saúde do feto, em virtude da saúde da mãe ser tão importante quanto. O uso de antidepressivos se encaixa nestes casos, e o uso do fármaco deve ser bem avaliado para garantir sua necessidade, o que requer uma análise de risco/benefício muito rigorosa.

Os profissionais da saúde - especialmente obstetras e ginecologistas - são os responsáveis pelo acompanhamento e orientação de gestantes, de forma que é imprescindível que ocorra a identificação precoce do consumo de etanol e/ou outras substâncias nocivas, tanto quanto os medicamentos que a mulher faz uso. O farmacêutico se mostra muito relevante nesta última tarefa, por sempre poder contribuir com o conhecimento da própria gestante, ajudando-a a entender porque e como ingerir corretamente seus medicamentos, o farmacêutico deve também elucidar dúvidas que a gestante venha a ter, especialmente pela facilidade de acesso que a população tem ao profissional farmacêutico, que muitas vezes é procurado para tirar dúvidas quando uma consulta médica pode demorar mais que o esperado, por exemplo. Fazendo parte de uma equipe multidisciplinar, o farmacêutico também deve estar atento a estes casos tanto quanto à medicação fornecida à gestante, por conta de todas suas alterações fisiológicas e limitações medicamentosas.

As gestantes fazem parte de um grupo pouco estudado em ensaios clínicos, isso dificulta o conhecimento aprofundado sobre a interação farmacocinética e farmacodinâmica que podem estar alteradas devido à gestação. Este fato dificulta uma orientação precisa e a análise do risco-benefício do uso de fármacos, especialmente os antidepressivos como relatado durante toda a revisão. Dessa forma, é fundamental que haja mais investimentos em pesquisas relacionadas aos agentes potencialmente teratogênicos, visando reduzir seus riscos e, conseqüentemente, a ocorrência de malformações congênitas. Ainda assim, se faz necessário o aconselhamento buscando a prevenção e promoção à saúde, por meio de campanhas educativas e ampliação do acesso aos serviços de pré-natal de qualidade. Pois como foi dito pela personagem Shuri no filme Pantera Negra, da Marvel Studios, *“só porque algo funciona, não significa que não possa ser melhorado”*.

Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <http://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>. Acesso em: 10 set. 2022

AMORIM, I.; RODRIGUES, L.; ROCHA, M.; BARROS, M. Avaliação do uso de psicofármacos durante o período de gravidez e lactação. **Inovale**, Parnaíba, p. 1-6, jan. 2020. Disponível em: https://www.academia.edu/103207253/Avalia%C3%A7%C3%A3o_Do_Uso_De_Psicof%C3%A1rmacos_Durante_O_Per%C3%ADodo_De_Gravidez_e_Lacta%C3%A7%C3%A3o. Acesso em: 21 out. 2024.

ANDERSON, K. N.; LIND, J. N.; SIMEONE, R. M.; BOBO, W. V.; MITCHELL, A. A.; RIEHLE-COLARUSSO, T.; POLEN, K. N.; REEFHUIS, J. Maternal Use of Specific Antidepressant Medications During Early Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects. **Jama Psychiatry**, [s.l.], v. 77, n. 12, p. 1246, 1 dez. 2020. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2453>. Acesso em: 03 out. 2022.

ARRAIS, A. R.; ARAUJO, T. C. C. F.; SCHIAVO, R. A. Depressão e Ansiedade Gestacionais Relacionadas à Depressão Pós-Parto e o Papel Preventivo do Pré-Natal Psicológico. **Revista Psicologia e Saúde**, [s.l.], v. 11, n. 2, p. 23-34, 17 jul. 2019. Universidade Católica Dom Bosco. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20435/pssa.v0i0.706>. Acesso em: 06 out. 2022.

BLACKBURN, C.; CARPENTER, B.; EGERTON, J. Shaping the future for children with fetal alcohol spectrum disorders. **Support for Learning**, Malden, v. 25, n. 3, p. 139-145, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1467-9604.2010.01452.x>. Acesso em: 21 out. 2024.

BLANCO-CASTAÑEDA, R.; GALAVIZ-HERNÁNDEZ, C.; SOUTO, P. C. S.; LIMA, V. V.; GIACHINI, F. R.; ESCUDERO, C.; DAMIANO, A.; BARRAGÁN-ZÑIGA, L. J.; MARTÍNEZ-AGUILAR, G.; SOSA-MACÍAS, M. The role of xenobiotic-metabolizing enzymes in the placenta: a growing research field. **Expert Review Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 13, n. 3, p. 247-263, 3 mar. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2020.1733412>. Acesso em: 21 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada Nº 60, de 17 de Dezembro de 2010**. Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/rdc0060_17_12_2010.pdf. Acesso em: 11 set. 2022.

CEBRID (CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS). Livroto informativo sobre drogas psicotrópicas: leitura recomendada a partir da 6ª série do Ensino Fundamental. São Paulo: Cebriid, 2003.

Disponível em: <https://www.cebrid.com.br/livreto-informativo-sobre-drogas/>. Acesso em: 27 jan. 2022.

COSTANZO, L. **Fisiologia**. 6. Ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018.

DALLMANN, A.; LIU, X. I.; BURCKART, G. J.; ANKER, J. D. Drug Transporters Expressed in the Human Placenta and Models for Studying Maternal-Fetal Drug Transfer. **The Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 59, n. 1F, set. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1491>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7304533/>. Acesso em: 14 out. 2022.

DEJONG, K.; OLYAEI, A.; LO, JAMIE, O. Alcohol Use in Pregnancy. **Clinical Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 62, n. 1, p. 142-155, mar. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/grf.0000000000000414>. Acesso em: 19 nov. 2021.

DELIGIANNIDIS, K. M.; BYATT, N.; FREEMAN, M. P. Pharmacotherapy for Mood Disorders in Pregnancy. **Journal Of Clinical Psychopharmacology**, [s.l.], v. 34, n. 2, p. 244-255, abr. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0000000000000087>. Acesso em: 09 set. 2022.

FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia). **Manual de Teratogênese em Humanos**. 2011. Disponível em: https://www.febbrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Outros_Manuais/manual_teratogese.pdf. Acesso em: 13 out. 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling**. 2014. Disponível em: <https://www.federalregister.gov/documents/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for>. Acesso em: 27 out. 2022

GOLAN, D. E.; TASHJIAN JUNIOR, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. (ed.). **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. Tradução de Patricia Lydie Voeux e Maria de Fátima Azevedo, 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GUERRA-DOCE, E. The Origins of Inebriation: archaeological evidence of the consumption of fermented beverages and drugs in prehistoric eurasia. **Journal Of Archaeological Method And Theory**, [s.l.], v. 22, n. 3, p. 751-782, 20 mar. 2014. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10816-014-9205-z>. Acesso em: 27 jan. 2022.

HALL, J. E. **Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 1176 p.

HANLEY, G. E; MINTZES, B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. **BMC Pregnancy and Childbirth**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 1-12, 22 jul. 2014. Springer Science

and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-14-242>. Acesso em: 21 out. 2024.

HUYBRECHTS, K. F. *et al.* Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Defects. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 370, n. 25, p. 2397-2407, 19 jun. 2014. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1312828>. Acesso em: 25 abr. 2022.

JONES, K. L.; SMITH, D. W. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. **The Lancet**, [s.l.], v. 302, n. 7836, p. 999-1001, nov. 1973. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)91092-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(73)91092-1). Acesso em: 21 out. 2024.

KASSADA, D. S.; MARCON, S. S.; PAGLIARINI, M. A.; ROSSI, R. M. Prevalência do uso de drogas de abuso por gestantes. **Acta Paulista de Enfermagem**, [S.L.], v. 26, n. 5, p. 467-471, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002013000500010>. Acesso em: 01 dez. 2021.

KASSADA, D. S.; WAIDMAN, M. A. P.; MIASSO, A. I.; MARCON, S. S. Prevalência de transtornos mentais e fatores associados em gestantes. **Acta Paulista de Enfermagem**, [Maringá, PR], v. 28, n. 6, p. 495-502, dez. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500084>. Acesso em: 13 set. 2022.

KATZUNG, Bertram G. (ed.). **Basic & Clinical Pharmacology**. 14. ed. São Francisco: McGraw-Hill Education, 2018. 1250 p.

LANGE, S.; PROBST, C.; HEER, N.; ROERECKE, M.; REHM, J.; MONTEIRO, M.G.; SHIELD, K.; OLIVEIRA, C.; POPOVA, S. Actual and predicted prevalence of alcohol consumption during pregnancy in Latin America and the Caribbean: systematic literature review and meta-analysis. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [S.L.], v. 41, p. 1-4, 19 jun. 2017. Pan American Health Organization. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.26633/rpsp.2017.89>. Acesso em: 21 out. 2024.

LANZA, A. T. F.; HANDERI, A. M.; CECCONELLO, A. B. P.; SARMENTO, C. V.; ROCHA, L. C.; PONGELUPPI, A. C. A.; COURY, M. I. F. O consumo de álcool e seus principais efeitos deletérios no corpo humano: uma revisão descritiva. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [s.l.], v. 7, n. 6, p. 82-99, 30 jun. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.51891/rease.v7i6.1357>. Acesso em: 27 jan. 2022.

LEMOINE, P. The history of alcoholic fetopathies, 1997. **Journal Population Therapeutics and Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 224-226, 2012. Tradução por Yvette Navioz e Ibrahim Fayez. Disponível em: <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/432/365>. Acesso em: 22 fev. 2022.

LU, Y; CEDERBAUM, A. I. Cytochrome P450S and Alcoholic Liver Disease. **Current Pharmaceutical Design**, [s.l.], v. 24, n. 14, p. 1502-1517, 13 jul. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180410091511>. Acesso em: 16 fev. 2022.

LUCCI, T. K.; OTTA, E.; DAVID, V. F.; CHELINI, M. O. M. Depressão materna e concentração de cortisol de recém-nascidos em uma amostra brasileira. **Psico**, [s.l.], v. 47, n. 2, p. 140-147, 12 maio 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15448/1980-8623.2016.2.23655>. Acesso em: 21 out. 2024.

MCGOVERN, P. E. et al. Fermented beverages of pre- and proto-historic China. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 101, n. 51, p. 17593–17598, 2004. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.0407921102>. Acesso em: 27 jan. 2022

MESQUITA, M. A.; Segre, C. A. M. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo. **Rev. Bras. Crescimento Desenvolv. Hum.**, v.19, n.1, p. 63-67, 2009. Disponível em: https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822009000100007. Acesso em: 21 out. 2024.

MOLENAAR, N. M.; BAIS, B.; BERG, M. P.; MULDER, C. L.; HOWELL, E. A.; FOX, N. S.; ROMMEL, A.; BERGINK, V.; KAMPERMAN, A. M. The international prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy: a systematic review and meta-analysis of timing, type of prescriptions and geographical variability. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 264, p. 82-89, mar. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.014>. Acesso em: 21 out. 2024.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N; TORCHIA, M. G. **Embriologia Básica**. 9 ed. Rio de Janeiro. Elsevier. 2016. Tradução Danuza Pinheiro Bastos, Renata Scavone de Oliveira.

MORAES, C. L.; REICHENHEIM, M. E. Rastreamento de uso de álcool por gestantes de serviços públicos de saúde do Rio de Janeiro. **Rev Saúde Pública**, v.41, n. 5, p. 695-703, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000500002>. Acesso em: 10 set. 2022

OBLADEN, M. Ignored Papers, Invented Quotations: a history of fetal alcohol syndrome. **Neonatology**, [s.l.], v. 118, n. 6, p. 647-653, 2021. S. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000518534>. Acesso em: 22 fev. 2022.

PARIENTE, G.; LEIBSON, T.; CARLS, A.; ADAMS-WEBBER, T.; ITO, S.; KOREN, G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: a systematic review. **Plos Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 11, 1 nov. 2016. Public Library of Science (PLoS). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002160>. Acesso em: 10 set. 2022.

PEARLSTEIN, T. Depression during Pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, [s.l.], v. 29, n. 5, p. 754-764, jul. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.004>. Acesso em: 21 out. 2024.

PINHEIRO, M. C. S. **Síndrome Alcoólica Fetal**: causas, diagnósticos e consequências. Orientador: Eduardo Cyrino de Oliveira Filho. 2015. 21 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2015.

Disponível em:

<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/6855/1/21202830.pdf>. Acesso em: 31 jan. 2022.

PINHEIRO, E.A.; STIKA, C. S. Drugs in pregnancy: pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. **Seminars In Perinatology**, [s.l.], v. 44, n. 3, p. 151221, abr. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151221>. Acesso em: 14 set. 2022.

POPOVA, S.; LANGE, S.; PROBST, C.; GMEL, G.; REHM, J. Global prevalence of alcohol use and binge drinking during pregnancy, and fetal alcohol spectrum disorder. **Biochemistry And Cell Biology**, [S.L.], v. 96, n. 2, p. 237-240, abr. 2018. Canadian Science Publishing. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1139/bcb-2017-0077>. Acesso em: 21 out. 2024.

PUBCHEM. **Ethanol**. [S.I.]: National Center for Biotechnology Information, [2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanol>. Acesso em: 24 jan. 2022.

RANG, H.P.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G.. **Rang & Dale: Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RIGO, F. L.; PRATES, M. L.; CAMPONÊZ, P. S. P.; SILVEIRA, T. V. L.; COSTA, R. P. G.; CUNHA, A. C.; RIBEIRO, S.N. S. Prevalência e fatores associados ao uso de álcool, tabaco e outras drogas em gestantes. **Revista Médica de Minas Gerais**, [Belo Horizonte], v. 30, 2020. GN1 Genesis Network. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20200071>. Acesso em: 01 dez. 2021.

RODRIGUES, L. P. S. **Efeitos no feto da ingestão de álcool durante a gravidez**. Orientadora: Inês Lopes Cardoso. 2014. 53 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4859/1/PPG_26299.pdf. Acesso em: 01 fev. 2022.

RODRIGUES, A. P.; BRITO, B. M. V. M.; JANUÁRIO, K. L. A. M.; JANUÁRIO, K. L. A. M.; SOUSA, M. N. A. Riscos do uso de antidepressivos durante a gravidez. **Journal Medicine Health Promotion**, v. 2, n. 1, p. 503-514, jan. 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/318421522_RISCOS_DO_USO_DE_ANTI_DEPRESSIVOS_DURANTE_A_GRAVIDEZ. Acesso em: 25 abr. 2022.

SANTANA, R. A.; ALMEIDA, L. F. J. L.; MONTEIRO, D. L. M.. Síndrome alcoólica fetal – revisão sistematizada. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, [s.l.], v. 13, n. 3, p. 61-66, 29 jul. 2014. Universidade de Estado do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12957/rhupe.2014.12128>. Acesso em: 24 jan. 2022.

SCHORETSANITIS, G.; SPIGSET, O.; STINGL, J. C.; Deligiannidis, K. M.; PAULZEN, M.; WESTIN, A. A. The impact of pregnancy on the pharmacokinetics of antidepressants: a systematic critical review and meta-analysis. **Expert Opinion On**

Drug Metabolism & Toxicology, [s./], v. 16, n. 5, p. 431-440, 10 abr. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2020.1750598>. Acesso em: 10 set. 2022.

SEGRE, C. A. M. (coord.). **Efeitos do álcool na gestante, no feto e no recém-nascido**. 2ª ed. São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo, 2017. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/downloads/AlcoolSAF2.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2022.

SILVA, M. M. J.; CLAPIS, M. J.; LEITE, E. P. R. C.; NOGUEIRA, D. A.; CLAPIS, M. J.. Depression in pregnancy. Prevalence and associated factors. **Investigación y Educación En Enfermería**, [s./], v. 34, n. 2, 15 jul. 2016. Universidad de Antioquia. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2020027503780> . Acesso em: 21 out. 2024.

SILVA, L. L.; GOMIDE, L. M. M.; YOSHIDA, E. H.; CANDIDO, T. S. SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL (SAF): uma visão contemporânea sobre o abuso do álcool durante a gestação. **Saúde em Foco**, v. 10, p. 904-914, 2018. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/11/102_S%C3%8DNDROME-ALCO%C3%93LICA-FETAL-SAF-UMA-VIS%C3%83O-CONTEMPOR%C3%82NEA-SOBRE-O-ABUSO-DO-%C3%81LCOOL-DURANTE-A-GESTA%C3%87%C3%83O.pdf. Acesso em: 23 jan. 2022.

SILVA, M. E. *et al.* Agentes teratogênicos e desenvolvimento fetal: uma revisão narrativa. **Research, Society Development**, [s./], v. 10, n. 5, p. 1-10, 25 abr. 2021. Research, Society and Development. Disponível em: : <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.14555>. Acesso em: 21 out. 2024.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia Humana**: uma abordagem integrada. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

VARIAN, N. A.; CRUZ, L. C.; EHRHARDT, A.. Consumo de álcool por gestantes e as consequências para o feto: uma revisão de literatura. **Ciência & Humanização**: Hospital de Clínicas de Passo Fundo, Passo Fundo, v. 1, n. 1, p. 38-51, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.29327/2185320.1.1-3>. Acesso em: 21 out. 2024.

VENGELIENE, V.; BILBAO, A.; MOLANDER, A.; SPANAGEL, R. Neuropharmacology of alcohol addiction. **British Journal of Pharmacology** v.154, p.299–315, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.30>. Acesso em: 30 out. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on alcohol and health**. 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. Acesso em: 30 jan. 2022.