



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Terapêutica farmacológica na gravidez: afeções ligeiras, doenças crónicas e condições patológicas específicas

Beatriz Ribeiro da Silva

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Ana Serralheiro

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Terapêutica farmacológica na gravidez: afeções ligeiras, doenças crónicas e condições patológicas específicas

Beatriz Ribeiro da Silva

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Ana Serralheiro

2025

Terapêutica farmacológica na gravidez: afeções ligeiras, doenças crónicas e condições patológicas específicas

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Beatriz Ribeiro da Silva]

Copyright© 2025 Beatriz Ribeiro da Silva

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

A realização desta dissertação marca o fim de uma etapa muito importante da minha vida, e não teria sido possível sem o apoio, a dedicação e a presença de pessoas que levo sempre comigo.

À minha orientadora, Prof.^a Ana Serralheiro, agradeço profundamente a orientação sábia e paciente, o rigor científico e, acima de tudo, a humanidade com que sempre me acompanhou. Admiro-a não apenas como profissional exemplar, mas também como pessoa, e sinto-me verdadeiramente privilegiada por ter tido a oportunidade de aprender consigo.

À minha mãe, que é o meu alicerce, o meu porto seguro e a minha maior inspiração. Obrigada por seres a pessoa mais importante da minha vida, por seres casa em cada gesto e abraço, por seres também a minha melhor amiga e a certeza de que nunca estou sozinha. É impossível descrever em palavras a gratidão que sinto por todo o amor incondicional e confiança em mim, mesmo nos momentos em que eu própria duvidava das minhas capacidades.

Ao meu pai, obrigada pelo apoio constante, por me mostrares que a calma e a racionalidade são também formas de amor. Foi contigo que aprendi a importância de pensar de forma crítica e analisar cada decisão com equilíbrio. Muito do meu percurso devo-o a ti, pelo que me ensinaste, pela confiança que me transmitiste e por me dares a certeza de que acreditar em mim e lutar pelos meus objetivos é sempre o caminho certo.

Ao meu irmão Vasco, obrigada pela presença constante e por me acompanhares neste percurso à tua maneira, discreta, mas muito importante.

Ao Alex, agradeço de coração a forma generosa e sempre disponível com que me acompanhaste. A tua presença fez toda a diferença.

À Catarina, obrigada pela amizade e pelo apoio, que me deram força em momentos muito importantes deste percurso.

À minha avó Fátima, à minha avó São, ao meu avô Mário, à tia Jo, ao tio João, à tia Orquídea, ao tio Carlos, à tia Paula, ao tio Pedro, e aos meus primos Joaninha, Rodrigo,

Francisca, Gui e Vivi, obrigada pelo carinho e apoio incondicional ao longo de todo este caminho. Um agradecimento especial ao meu avô Vítor, que já não está presente fisicamente, mas que eu acredito estar a olhar por mim.

Ao João, obrigada por seres o meu companheiro em tudo. Por me apoiares nos dias bons e, sobretudo, nos dias difíceis. A tua presença foi fundamental para eu chegar até aqui.

À Sofia, a minha melhor amiga, obrigada pela amizade genuína e pelo ombro sempre disponível. Aos amigos que a universidade me trouxe, Mário, Biti, Marta, Jéssica, Margarida, Daniela e David, obrigada por todas as memórias que ficaram guardadas. À Catarina, um agradecimento especial, mais do que amiga, tornaste-te família, e não consigo imaginar este percurso sem ti.

À equipa de farmacêuticas da Unidade Local de Saúde do Médio Ave, Dra. Carla Melo, Dra. Lucília, Dra. Carla Lourenço, Dra. Ana e Dra. Ivone, obrigada pela forma calorosa como me receberam no estágio e por tudo o que partilharam comigo.

À equipa da Farmácia Sudoeste, Tiago, Sílvia, Ana Cristina, Sérgio, Dra. Paula, Ana Catarina e Ana Rita, obrigada por me acolherem de braços abertos e me fazerem sentir parte de uma verdadeira equipa desde o primeiro dia.

A todos vocês, o meu sincero e profundo obrigada.

Resumo

A gravidez é um período marcado por profundas alterações fisiológicas e hormonais, que condicionam não apenas a resposta do organismo materno, mas também a suscetibilidade fetal à exposição a medicamentos. Neste contexto, a farmacoterapia adquire uma relevância particular, exigindo uma avaliação criteriosa do equilíbrio entre eficácia terapêutica e segurança materno-fetal.

Esta dissertação teve como objetivo analisar as principais modificações fisiológicas da gravidez e o seu impacto na farmacocinética e farmacodinâmica, bem como explorar a abordagem terapêutica de afeções ligeiras, condições patológicas específicas da gravidez e doenças crónicas com elevada prevalência neste período. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed* e *Google Scholar*, complementada com documentos oficiais de organizações de saúde.

No âmbito das afeções ligeiras, foram descritas estratégias farmacológicas e não farmacológicas para náuseas e vômitos, pirose e refluxo gastroesofágico, obstipação, dor lombar e dor pélvica e candidíase vulvovaginal, salientando-se que as medidas não farmacológicas constituem sempre a primeira linha.

Nas condições patológicas específicas da gravidez, como rinite gestacional, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e síndrome de HELLP, foram discutidos mecanismos fisiopatológicos, os riscos materno-fetais e as opções terapêuticas mais seguras, incluindo a prevenção com ácido acetilsalicílico em baixa dose nas grávidas com risco aumentado de pré-eclâmpsia.

Relativamente às doenças crónicas, foram abordadas a hipertensão arterial, a diabetes *mellitus* pré-existente, a asma e a epilepsia, com destaque para a necessidade de escolhas farmacológicas seguras, monitorização regular e ajustes posológicos ao longo da gestação.

Conclui-se que a individualização da terapêutica, a monitorização contínua e a integração de medidas preventivas são fundamentais para otimizar os desfechos maternos e fetais. O farmacêutico, em articulação com a restante equipa de saúde, desempenha um papel central no acompanhamento da grávida, assegurando uma utilização segura e eficaz dos medicamentos.

Palavras-chave: Gravidez; Farmacocinética; Farmacoterapia; Segurança; Eficácia.

Abstract

Pregnancy is a period marked by profound physiological and hormonal changes that affect not only the maternal response but also the fetal susceptibility to drug exposure. In this context, pharmacotherapy acquires particular relevance, requiring a careful balance between therapeutic efficacy and maternal-fetal safety.

This dissertation aimed to analyse the main physiological modifications of pregnancy and their impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as to explore the therapeutic approach to minor ailments, pregnancy-specific pathological conditions, and chronic diseases with high prevalence in this period. A bibliographic search was conducted in *PubMed* and *Google Scholar*, complemented by official documents from health organizations.

In the field of minor ailments, pharmacological and non-pharmacological strategies were described for nausea and vomiting, heartburn and gastroesophageal reflux, constipation, low back and pelvic pain, and vulvovaginal candidiasis, highlighting that non-pharmacological measures always constitute the first line of management.

Regarding pregnancy-specific pathological conditions, such as gestational rhinitis, gestational diabetes, pre-eclampsia, and HELLP syndrome, pathophysiological mechanisms, maternal risks, and the safest therapeutic options were discussed, including the use of low-dose aspirin in pregnant women at increased risk of pre-eclampsia.

As for chronic diseases, arterial hypertension, pre-existing diabetes *mellitus*, asthma, and epilepsy were addressed, with emphasis on the need for safe pharmacological choices, regular monitoring, and dose adjustments throughout gestation.

It is concluded that individualized therapy, continuous monitoring, and the integration of preventive measures are essential to optimize maternal and fetal outcomes. The pharmacist, in close collaboration with the healthcare team, plays a central role in supporting pregnant women, ensuring the safe and effective use of medicines.

Keywords: Pregnancy; Pharmacokinetics; Pharmacotherapy; Safety; Efficacy.

Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice Geral	vii
Índice de figuras	ix
Índice de tabelas	xi
Índice de quadros	xiii
Lista de abreviaturas e acrónimos	xv
1. Secção Introdutória	1
1.1. Introdução	1
1.2. Metodologia	2
2. Limitações da evidência científica em farmacoterapia durante a gravidez	2
3. Alterações fisiológicas na gravidez	3
3.1. Alterações hormonais	4
3.2. Alterações gastrointestinais	5
3.3. Alterações cardiovasculares e hemodinâmicas	5
3.4. Alterações na composição plasmática e proteínas.....	6
3.5. Alterações no metabolismo hepático	6
3.6. Alterações na função renal.....	6
4. Impacto das alterações fisiológicas na farmacocinética	7
4.1. Absorção	7
4.2. Distribuição	8
4.3. Metabolismo	8
4.4. Excreção	9
5. Exposição fetal a fármacos	10
6. Abordagem terapêutica na gravidez	11
6.1. Suplementação.....	13
6.2. Afeções ligeiras.....	16
6.2.1. Náuseas e vômitos	16

6.2.2.	Pirose e refluxo gastroesofágico	18
6.2.3.	Obstipação	21
6.2.4.	Dor lombar e dor pélvica	23
6.2.5.	Candidíase Vulvovaginal	24
6.3.	Condições patológicas específicas da gravidez.....	26
6.3.1.	Rinite gestacional.....	27
6.3.2.	Diabetes gestacional.....	28
6.3.3.	Pré-eclâmpsia	32
6.3.4.	Síndrome de HELLP	35
6.4.	Doenças crónicas.....	37
6.4.1.	Hipertensão Arterial	37
6.4.2.	Diabetes <i>Mellitus</i>	41
6.4.3.	Asma	44
6.4.4.	Epilepsia.....	47
7.	Conclusão	50
8.	Referências bibliográficas	52

Índice de figuras

Figura 4.1. Ilustração esquemática dos períodos críticos no desenvolvimento pré-natal.	11
Figura 5.1. Algoritmo de tratamento de náuseas e vômitos na gravidez.	18
Figura 5.2. Diagrama ilustrativo do mecanismo de ação de uma formulação com alginato.	19
Figura 5.3. Algoritmo de tratamento de pirose e refluxo gastroesofágico na gravidez.	20
Figura 5.4. Algoritmo de tratamento de obstipação na gravidez.	22
Figura 5.5. Algoritmo de tratamento da dor lombar e da dor pélvica na gravidez.	24
Figura 5.6. Algoritmo de tratamento da candidíase vulvovaginal na gravidez.	26
Figura 5.7. Algoritmo de tratamento da rinite gestacional.....	28
Figura 5.8. Algoritmo de tratamento da diabetes gestacional.	31
Figura 5.9. Esquema da patogénese da pré-eclâmpsia.	33
Figura 5.10. Resposta do sistema nervoso autónomo e do sistema renina-angiotensina-aldosterona à diminuição da pressão arterial.	38
Figura 5.11. Fisiopatologia subjacente à asma.	45
Figura 5.12. Projeção da diminuição das concentrações de fármacos anticonvulsivantes durante a gravidez se não existir nenhuma alteração de dose.....	49

Índice de tabelas

Tabela 5.1. Prevalência de Diabetes Gestacional em mulheres com parto em hospitais do SNS em Portugal.....	29
Tabela 5.2. Proporção de partos por cesariana em mulheres com Diabetes Gestacional em Portugal no SNS.	30
Tabela 5.3. Diabetes prévia à gravidez em mulheres com parto em hospitais do SNS em Portugal. ..	42
Tabela 5.4. Objetivo de valores de glicémia em gestações associadas à diabetes.	42

Índice de quadros

Quadro 4.1. Efeitos da gravidez na atividade metabólica hepática de fármacos específicos.	9
Quadro 6.1. Sistema de classificação do risco proposto pela FDA antes do novo modelo.	12
Quadro 6.2. Suplementação recomendada pela OMS em contextos específicos.	15
Quadro 6.3. Segurança da insulina na gravidez.	43

Lista de abreviaturas e acrónimos

- 5-HT₃** – recetor 5-hidroxitriptamina 3 (do inglês, *5-Hydroxytryptamine receptor 3*)
- AAS** – Ácido Acetilsalicílico
- ACTH** – Hormona Adrenocorticotrófica (do inglês, *Adrenocorticotropic Hormone*)
- ADA** – Associação Americana de Diabetes (do inglês, *American Diabetes Association*)
- AINE** – Anti-inflamatório Não Esteróide
- ARA** - Antagonista dos Recetores da Angiotensina II
- AUC** – Área sobre a curva (do inglês, *Area Under the Curve*)
- AVC** – Acidente Vascular Cerebral
- BCRP** – Proteína de Resistência (do inglês, *Breast Cancer Resistance Protein*)
- CID** – Coagulação Intravascular Disseminada
- COX-1** – Cicloxigenase 1
- CRH** – Hormona Libertadora de Corticotropina (do inglês, *Corticotropin-Releasing Hormone*)
- CYP** – Citocromo P450 (do inglês, *Cytochrome P450*)
- DG** – Diabetes gestacional
- TNF- α** – Fator de Necrose Tumoral alfa (do inglês, *Tumor Necrosis Factor-alpha*)
- DPP-4** – *Dipeptidil Peptidase 4*
- EMA** – Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*)
- FDA** – *Food and Drug Administration*
- GABA** – Ácido Gama-Aminobutírico (do inglês, *Gamma-Aminobutyric Acid*)
- GLP-1** – Péptido Semelhante ao Glucagon 1 (do inglês, *Glucagon-Like Peptide 1*)
- HbA1c** – Hemoglobina Glicada
- hCG** – Gonadotrofina Coriónica Humana (do inglês, *human Chorionic Gonadotropin*)
- HELLP** – Hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas (do inglês, *haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*)
- hPGH** – Hormona do Crescimento Placentário humana (do inglês, *human Placental Growth Hormone*)
- hPL** – Lactogénio Placentar Humano (do inglês, *human Placental Lactogen*)
- HTA** – Hipertensão Arterial
- IADSPG** – Associação Internacional para o Estudo da Diabetes e Gravidez (do inglês, *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*)

IBP – Inibidor da Bomba de Protões

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

IgE – Imunoglobulina E

IMC – Índice de Massa Corporal

LDH – Lactato Desidrogenase

NPH – Insulina Neutra Protamina Hagedorn

OAT1 – Transportador de Aniões Orgânicos 1 (do inglês, *Organic Anion Transporter 1*)

OCT2 – Transportador de Catiões Orgânicos 2 (do inglês, *Organic Cation Transporter 2*)

OMS – Organização Mundial da Saúde

PA – Pressão Arterial

PEG – Polietilenoglicol

P-gp – Glicoproteína-P (do inglês, *P-glycoprotein*)

PIGF – Fator de Crescimento Placentar (*Placental Growth Factor*)

PLLR – Regulamento de Rotulagem na Gravidez e Lactação (do inglês, *Pregnancy and Lactation Labelling Rule*)

PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral

RVP – Resistência Vascular Periférica

sFlt-1 – *soluble fms-like tyrosine kinase 1*

SLGT2 – Cotransportador Sódio-Glicose 2 (do inglês, *Sodium-Glucose Cotransporter 2*)

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

UGT – UDP-Glucoronosiltransferase

Vd – Volume de distribuição

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular (do inglês, *Vascular Endothelial Growth Factor*)

1. Secção Introdutória

1.1. Introdução

Durante a gravidez, o uso de medicamentos é uma prática frequente. A gravidez e o período pós-parto acarretam diversas alterações fisiológicas que podem influenciar significativamente o comportamento dos fármacos no organismo, tanto a nível da farmacocinética como a nível da farmacodinâmica, podendo alterar a sua eficácia e segurança (1). Em alguns casos, essas modificações não afetam significativamente as concentrações plasmáticas, permitindo a manutenção das doses habituais, mas quando tais alterações resultam em níveis fora do intervalo terapêutico, o ajuste da dose torna-se essencial para evitar por um lado a perda de eficácia, ou por outro, o aumento do risco de reações adversas. Essa necessidade é ainda mais crítica para fármacos com margem terapêutica estreita, nos quais pequenas variações podem comprometer a eficácia e a segurança do tratamento. A escassez de estudos farmacocinéticos em gestantes agrava esse desafio, dificultando as decisões clínicas tomadas pelos profissionais de saúde e aumentando o risco de exposição inadequada ao medicamento ou de efeitos adversos (2).

Para além destas considerações, é fundamental ter em conta a segurança do feto durante a terapêutica na gravidez. A exposição fetal depende de múltiplos fatores, incluindo o momento da gestação em que ocorre a administração do fármaco. As diferentes fases da gravidez apresentam características fisiológicas específicas que influenciam a transferência placentária e a suscetibilidade do feto aos fármacos, sendo fundamental considerar estes aspetos para garantir a segurança da terapêutica durante a gestação (3).

Posto isto, a presente dissertação consiste numa revisão bibliográfica que tem como objetivo explorar as particularidades da terapêutica farmacológica na gravidez, analisando as alterações fisiológicas e farmacocinéticas que influenciam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos. Serão abordados os principais transtornos que podem requerer intervenção terapêutica durante a gestação, desde condições ligeiras a doenças crónicas e patologias específicas da gravidez. Adicionalmente, serão discutidos os critérios para a seleção de fármacos seguros e eficazes, considerando os riscos e benefícios para a mãe e para o feto.

1.2. Metodologia

Para a elaboração desta dissertação foi realizada uma pesquisa bibliográfica estruturada em diferentes motores de busca científicos, incluindo *PubMed* e *Google Scholar*, bem como em páginas institucionais oficiais como a Organização Mundial da Saúde (OMS), a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA). Foram ainda consultados livros académicos de referência na área da farmacologia e obstetrícia. A pesquisa bibliográfica decorreu entre janeiro e setembro de 2025 e utilizou palavras-chave como “*pregnancy*”, “*pharmacotherapy*”, “*maternal health*”, “*drug safety*”, “*pharmacokinetics in pregnancy*” e “*guidelines in pregnancy*”.

Na seleção da informação científica, procurou-se privilegiar artigos recentes, sempre que possível publicados nos últimos 10 anos, de forma a assegurar a atualidade do conteúdo incluído. Foram considerados, em primeiro lugar, estudos em humanos e em modelos animais, pela sua relevância na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e farmacocinéticos. Contudo, a realização de ensaios clínicos em grávidas é limitada por razões éticas, o que se traduziu numa escassez deste tipo de trabalhos. Por este motivo, foi frequentemente necessário recorrer a revisões sistemáticas e meta-análises, que permitem sintetizar os resultados disponíveis e fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre cada tema.

2. Limitações da evidência científica em farmacoterapia durante a gravidez

A obtenção de dados sólidos sobre a segurança e eficácia dos medicamentos utilizados na gravidez continua a representar um grande desafio. Os ensaios clínicos, considerados a principal fonte de evidência científica, raramente incluem mulheres grávidas, sobretudo devido a questões éticas relacionadas com o risco potencial para o feto (4–6). Consequentemente, a maior parte da informação disponível provém de estudos observacionais ou provenientes de registos pós-comercialização, que apresentam limitações metodológicas relevantes, como seleção de participantes pouco representativa, ausência de grupos de controlo adequados e seguimento insuficiente, o que dificulta o estabelecimento de relações causais claras (5,6).

O documento *“Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials – Guidance for Industry”* publicado pela FDA, sublinha que a exclusão sistemática de mulheres grávidas de ensaios clínicos tem originado lacunas críticas no conhecimento clínico e pode expô-las a riscos adicionais pela utilização de fármacos sem dados robustos de segurança (7). A FDA recomenda que a inclusão de grávidas em ensaios clínicos seja considerada de forma responsável, tendo em conta dados pré-clínicos disponíveis, experiência em não grávidas e avaliação rigorosa do benefício-risco materno-fetal. O mesmo documento reforça ainda a necessidade de monitorização contínua da segurança durante a investigação e alerta que a exclusão universal de gestantes compromete a equidade no acesso a terapêuticas baseadas em evidência científica (7).

Na ausência de ensaios clínicos, os estudos em animais assumem um papel importante na investigação da farmacoterapia em contexto gestacional. Estes permitem identificar potenciais efeitos teratogénicos, alterações farmacocinéticas e repercussões no desenvolvimento fetal, oferecendo informação essencial para a avaliação preliminar da segurança de novos fármacos. No entanto, existem diferenças significativas na placentação, no metabolismo e na resposta farmacológica entre espécies, o que significa que resultados obtidos em modelos animais nem sempre se refletem nos desfechos observados em humanos (8–10).

Assim, a escassez de ensaios clínicos em grávidas, aliada às limitações dos dados observacionais e às incertezas associadas à extrapolação de estudos animais, justificam a predominância, na literatura, de evidência indireta e fragmentada. Esta realidade condiciona a análise da farmacoterapia durante a gravidez, exigindo uma abordagem crítica e prudente na interpretação dos resultados disponíveis e na sua aplicação em contexto clínico (5,10).

3. Alterações fisiológicas na gravidez

Na gravidez, para garantir um bom desenvolvimento fetal, o corpo da mulher é sujeito a mudanças fisiológicas que afetam diversos sistemas orgânicos. Estas adaptações envolvem alterações hormonais, cardiovasculares, renais, gastrointestinais, respiratórias e plasmáticas que, em conjunto, têm impacto significativo na resposta farmacológica, constituindo um desafio para a terapêutica durante este período. (11).

3.1. Alterações hormonais

Durante a gestação, ocorrem alterações hormonais significativas, essenciais para a manutenção e progressão da gravidez. Entre as principais hormonas envolvidas, destaca-se a gonadotrofina coriónica humana (hCG), produzida inicialmente pelo trofoblasto e, mais tarde, pela placenta, cuja função é manter o corpo lúteo ativo nas fases iniciais da gestação. A concentração de progesterona, hormona essencial para a manutenção da função imunitária materna e para a inibição da contratilidade uterina, que na fase lútea do ciclo menstrual, se situa entre 10 e 35 ng/mL, aumenta para valores entre 100 e 300 ng/mL durante a gravidez (2). De forma ainda mais significativa, os níveis de estrogénio aumentam de, aproximadamente, 50 pg/mL na fase folicular inicial para 25 000 pg/mL no final da gestação, desempenhando um papel determinante no crescimento uterino, no aumento da vascularização e na preparação para a lactação (2).

Outras hormonas de origem placentária, desempenham papéis importantes na adaptação materna à gestação. O lactogénio placentar humano (hPL) e a hormona do crescimento placentário humana (hPGH) contribuem para a adaptação metabólica materna ao promover resistência à insulina, estimular a lipólise e aumentar a disponibilidade de ácidos gordos livres, ao mesmo tempo que estimulam a função das células β -pancreáticas para manter a homeostasia glicémica materna e assegurar o fornecimento energético do feto (12,13).

A hormona libertadora de corticotrofina (CRH) desempenha um papel central na regulação da maturação placentária e na indução do parto. A sua concentração no plasma materno aumenta de forma exponencial ao longo da gestação, atingindo o pico no final da gravidez. Do ponto de vista funcional, a CRH promove a diferenciação trofoblástica e estimula a produção de prostaglandinas e de hormonas esteroides, criando um ciclo de *feedback* positivo entre placenta, hipófise e glândulas supra-renais. Estas interações endócrinas favorecem tanto a maturação pulmonar fetal como a ativação dos mecanismos inflamatórios necessários para o início do trabalho de parto (14).

A prolactina decidual desempenha um papel relevante no ambiente materno-fetal, atuando de forma localizada sobre as células do útero, da placenta e das membranas fetais. Para além da sua função na regulação da lactogénese, esta hormona contribui para o

equilíbrio imunitário da gravidez, modulando a produção de citocinas e reduzindo a resposta inflamatória excessiva que poderia comprometer o desenvolvimento fetal (15).

A estas hormonas soma-se a relaxina, um péptido produzido pelo corpo lúteo e, mais tarde, pela placenta, que desempenha um papel crucial na remodelação dos tecidos maternos. Para além da sua ação na preparação do canal de parto através do relaxamento dos ligamentos pélvicos, a relaxina exerce um efeito vasodilatador significativo (16).

3.2. Alterações gastrointestinais

Na gravidez, a progesterona exerce um efeito de relaxamento no músculo liso do tubo digestivo, levando a diminuição da motilidade intestinal, atraso do esvaziamento gástrico e trânsito intestinal mais lento. Simultaneamente, existe um aumento do pH gástrico. Estas adaptações, necessárias para a progressão da gravidez, podem levar a refluxo, náuseas, vômitos, obstipação e azia (17).

3.3. Alterações cardiovasculares e hemodinâmicas

O sistema cardiovascular materno sofre adaptações fisiológicas ao longo da gestação para garantir uma perfusão adequada à mãe e ao feto. Estas alterações tornam-se evidentes com o aumento significativo do volume sistólico (quantidade de sangue ejetada por batimento cardíaco) e da frequência cardíaca (em 10-20 bpm) que levam ao aumento do débito cardíaco (que pode chegar a 45%) (18). A resistência vascular periférica (RVP) sofre uma redução significativa (entre 35 e 40%), visto que a progesterona e a relaxina provocam um efeito vasodilatador (16,18). Como resultado, a pressão arterial (PA) tende a diminuir, particularmente durante o primeiro e segundo trimestres, com reduções de 5 a 10 mmHg na pressão sistólica e diastólica. No terceiro trimestre, a PA regressa gradualmente aos valores prévios à gestação (18). O volume sanguíneo total aumenta, variando entre 20% a 100% acima dos níveis pré-gestacionais, geralmente próximo a 45%. Isto ocorre devido à expansão do volume plasmático e ao aumento da produção de hemácias (em até 40%). Uma vez que o volume plasmático aumenta proporcionalmente mais do que a produção de hemácias, existe uma discrepância que provoca hemodiluição, conhecida como anemia fisiológica da gravidez (18).

3.4. Alterações na composição plasmática e proteínas

Durante a gravidez, a síntese de proteínas plasmáticas como albumina e α 1-glicoproteína ácida aumenta, no entanto, como o volume plasmático aumenta proporcionalmente mais, a concentração destas proteínas no sangue diminui (17).

3.5. Alterações no metabolismo hepático

As alterações hormonais, em especial os níveis elevados de estrogénio e progesterona, modulam a expressão de diversas enzimas do citocromo P450 (CYP450). Observa-se um aumento da atividade das enzimas CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, e uma redução da atividade das enzimas CYP1A2 e CYP2C19 (2,19).

A expressão das enzimas da fase II, como as uridinas difosfato glucuronosiltransferases (UGTs), também é influenciada. A UGT1A4 é induzida pelo estrogénio e a UGT1A1 pela progesterona (2,19).

3.6. Alterações na função renal

Ao longo da gestação, a mãe sofre algumas alterações na função renal de modo a responder ao aumento das necessidades metabólicas e hemodinâmicas do organismo. No início da gravidez, verifica-se uma dilatação do sistema coletor renal, associada a alterações hormonais, como o efeito relaxante da progesterona e da relaxina sobre a musculatura lisa. Esta dilatação é acompanhada por um aumento do volume renal (20,21).

Em termos hemodinâmicos, observa-se um aumento progressivo do fluxo sanguíneo renal, consequência do maior débito cardíaco e da redução da resistência vascular periférica. Assim, a taxa de filtração glomerular (TFG) aumenta entre 30–50% relativamente aos valores pré-gestacionais. Este aumento contribui para o aumento da excreção de creatinina, razão pela qual os valores séricos da mesma tendem a ser mais baixos durante a gravidez (21,22).

Paralelamente, verifica-se um aumento da clearance renal total, que se deve, não só à maior TFG, mas também, ao aumento da atividade de sistemas de transporte tubular renal, nomeadamente da glicoproteína-P (P-gp), dos transportadores de catiões orgânicos (OCT2) e dos transportadores de aniões orgânicos (OAT1) (2).

4. Impacto das alterações fisiológicas na farmacocinética

As mudanças fisiológicas na gravidez alteram de forma significativa a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos. Estas modificações podem afetar tanto a eficácia terapêutica como a segurança materno-fetal, exigindo uma avaliação individualizada da prescrição e, em muitos casos, ajustes posológicos ou monitorização específica (17).

4.1. Absorção

As alterações gastrointestinais que ocorrem durante a gravidez podem influenciar a taxa de absorção de alguns fármacos administrados por via oral, embora o impacto na biodisponibilidade seja geralmente reduzido. O atraso no esvaziamento gástrico e a diminuição da motilidade intestinal retardam a chegada do fármaco ao intestino delgado (principal local de absorção), podendo atrasar o início da ação terapêutica (17).

Adicionalmente, o aumento do pH gástrico altera a solubilidade dos fármacos, reduzindo a solubilização de ácidos fracos e favorecendo a solubilização de bases fracas (17). Este fenómeno explica, por exemplo, a redução da absorção do cetoconazol, um antifúngico cuja biodisponibilidade depende de um meio ácido (23).

Na prática, estas modificações geralmente resultam num intervalo de tempo mais prolongado para atingir a concentração máxima ($T_{máx}$) e, por vezes, numa redução da concentração máxima ($C_{máx}$), embora a área sobre a curva (AUC), que reflete a exposição total ao fármaco, se mantenha estável para muitos fármacos (17). Um exemplo é o paracetamol, amplamente utilizado durante a gravidez, que pode apresentar um atraso no $T_{máx}$ (24).

Importa referir que, para fármacos de absorção rápida, as alterações gastrointestinais podem diminuir a biodisponibilidade, enquanto o efeito oposto é observado em fármacos com absorção lenta. Além disso, situações clínicas como náuseas e vômitos podem comprometer a administração regular dos fármacos, reduzindo a absorção efetiva (2,17).

4.2. Distribuição

O volume de distribuição (Vd) dos fármacos sofre modificações importantes durante a gestação, decorrentes do aumento do volume plasmático, da água corporal total, do líquido extracelular e das reservas adiposas. Estes aumentos provocam uma diluição dos fármacos hidrofílicos e proporcionam maior armazenamento dos fármacos lipofílicos levando a uma redução das concentrações plasmáticas para a mesma dose administrada (2,25).

Paralelamente, verifica-se uma diminuição da concentração de proteínas plasmáticas que irá reduzir a ligação das mesmas aos fármacos, aumentando a sua fração livre. Isto poderá intensificar a ação farmacológica, já que a fração livre é a responsável pelo efeito terapêutico. Por isso, a monitorização da fração livre, especialmente em fármacos com janela terapêutica estreita, é essencial neste contexto. Um exemplo clínico relevante é o tacrolímus, um fármaco imunossupressor. Durante a gravidez, observa-se uma diminuição da ligação do tacrolímus às proteínas plasmáticas e aos eritrócitos, resultando numa redução da sua concentração no sangue, apesar de a fração livre se manter estável ou até aumentada. A monitorização apenas das concentrações totais pode levar a ajustes de dose desnecessários e a risco de toxicidade, pelo que a interpretação destes valores deve considerar as alterações fisiológicas da gravidez e, sempre que possível, incluir a avaliação da fração livre (2,26).

4.3. Metabolismo

Os níveis elevados de estrogénios e progesterona e outras hormonas gestacionais alteram a expressão e a atividade de várias enzimas metabolizadoras (CYPs e UGTs), de modo variável: algumas enzimas aumentam a sua atividade durante a gravidez, enquanto outras diminuem, como está representado no Quadro 4.1.

Quando a atividade enzimática aumenta, o fármaco é metabolizado mais rapidamente, o que leva a níveis plasmáticos mais baixos e, muitas vezes, a uma necessidade de ajuste posológico para manter a eficácia terapêutica. Pelo contrário, quando a atividade enzimática diminui, o fármaco permanece mais tempo no organismo, o que pode resultar em acumulação plasmática e risco acrescido de toxicidade (27).

Quadro 4.1. Efeitos da gravidez na atividade metabólica hepática de fármacos específicos. *Adaptado de (19).*

Enzima	Efeito da gravidez	Exemplos de substratos
CYP1A2	Diminuição	Paracetamol, cafeína, propranolol, teofilina
CYP2B6	Aumento	Metadona, efavirenz, sertralina
CYP2C8	Aumento	Verapamil, fluvastatina
CYP2C9	Aumento	Glibenclamida, escitalopram, fenitoína, losartan
CYP2C19	Diminuição	Proguanilo, indometacina, citalopram
CYP2D6	Aumento	Metoprolol, codeína, fluoxetina
CYP2E1	Aumento	Dissulfiram, teofilina
CYP3A4	Aumento	Citalopram, nifedipina, lamotrigina
UGT1	Aumento	Lamotrigina, morfina

4.4. Excreção

As alterações renais associadas à gravidez resultam em alterações significativas na eliminação de fármacos. O aumento da taxa de filtração glomerular e da secreção tubular resulta numa eliminação mais rápida de fármacos excretados inalterados na urina, traduzindo-se em concentrações séricas mais baixas para a mesma dose administrada (19,21).

Este efeito é particularmente relevante em fármacos com margem terapêutica estreita como as penicilinas e a digoxina, cuja diminuição do tempo de semivida pode comprometer a eficácia terapêutica, sendo por vezes necessário ajustar o esquema posológico (19,21).

Além disso, a maior atividade de transportadores renais, como a glicoproteína-P e os transportadores de catiões e aniões orgânicos, acelera a eliminação de fármacos dependentes destes mecanismos. Um exemplo clínico é o lítio, frequentemente utilizado no tratamento do transtorno bipolar durante a gravidez, cuja excreção aumenta de forma significativa (21).

5. Exposição fetal a fármacos

Durante a gravidez, para além das alterações que afetam a farmacocinética da mulher, a possibilidade de exposição fetal aos medicamentos também é uma questão de grande importância e preocupação. A suscetibilidade do feto aos efeitos de um medicamento está condicionada por múltiplos fatores, nomeadamente as características farmacológicas da substância, a dose administrada, o momento da gestação em que ocorre a exposição e a sensibilidade individual do feto (19).

A placenta é essencial na transferência de fármacos entre a mãe e o feto, atuando como barreira e órgão metabolizador. A transferência placentária de fármacos pode ocorrer por difusão passiva, difusão facilitada ou por transporte ativo, mediado por proteínas como a glicoproteína-P (P-gp) e a proteína de resistência ao cancro de mama (BCRP). Após alcançarem o feto, os fármacos serão sujeitos a processos farmacocinéticos distintos dos da mãe, devido à baixa expressão enzimática, que leva a uma metabolização reduzida (28).

A resposta e a suscetibilidade fetal aos medicamentos variam significativamente ao longo das diferentes fases da gravidez, refletindo as alterações morfológicas e funcionais que ocorrem no desenvolvimento embrionário e fetal. Nas primeiras duas semanas após a fecundação, conhecidas como período do “tudo ou nada”, a exposição a agentes tóxicos tanto pode resultar na morte do embrião, como pode não ter consequências, uma vez que ainda não houve diferenciação celular (3). Entre a 3.^a e a 8.^a semanas de gestação, o período de organogénese, o feto é particularmente vulnerável a teratogénese e malformações induzidas por fármacos, uma vez que ocorre a formação das estruturas vitais, incluindo o coração, sistema nervoso central e membros. Pequenas alterações durante esta etapa podem traduzir-se em anomalias estruturais graves e permanentes. No segundo trimestre, apesar do menor risco teratogénico, existem preocupações relacionadas com efeitos no crescimento e desenvolvimento funcional dos órgãos. Já no terceiro trimestre, a exposição fetal a medicamentos pode comprometer o funcionamento do sistema respiratório, influenciando o estado de saúde do recém-nascido após o parto. Por isso, a compreensão das especificidades de cada fase gestacional é essencial para uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios associados à terapêutica farmacológica durante a gravidez (3).

A Figura 5.1 ilustra graficamente estes períodos críticos do desenvolvimento pré-natal, facilitando a visualização das fases em que o risco de exposição a fármacos é mais relevante.

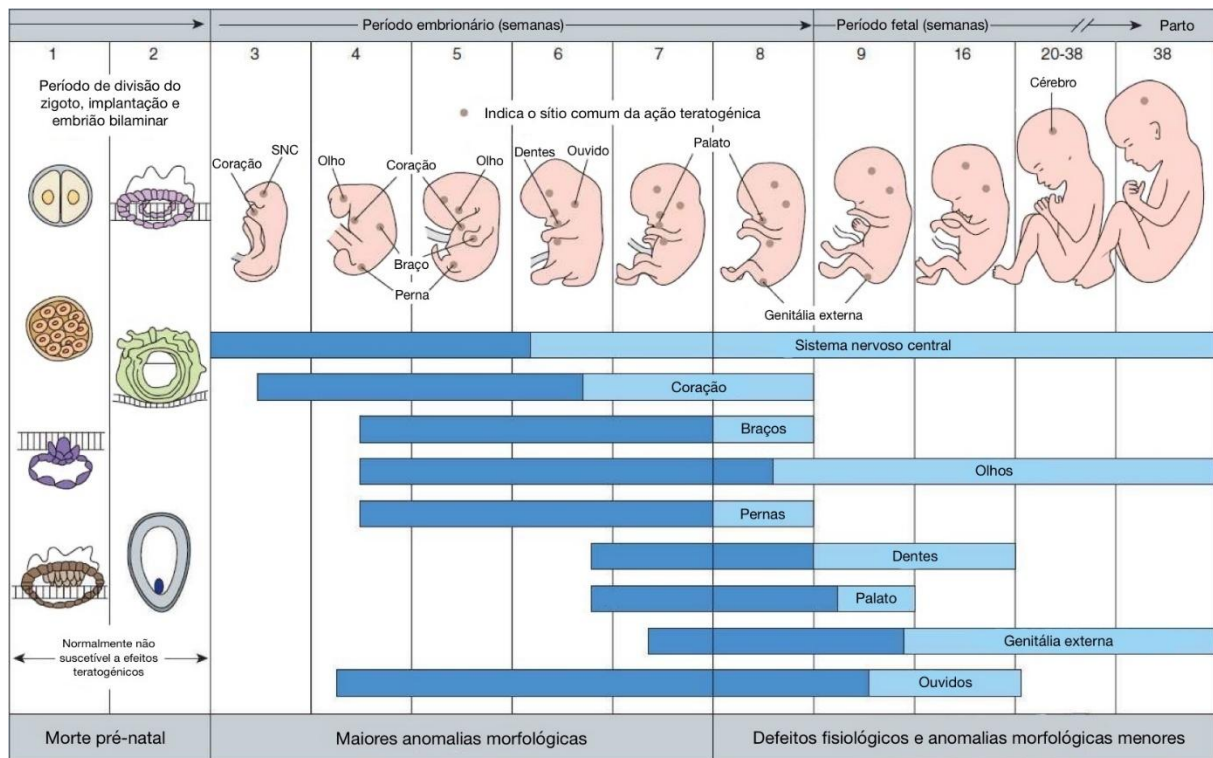


Figura 5.1. Ilustração esquemática dos períodos críticos no desenvolvimento pré-natal. *Adaptado de* (29).

6. Abordagem terapêutica na gravidez

A prescrição de medicamentos durante a gravidez constitui um desafio para os profissionais de saúde, dada a necessidade de proteger simultaneamente a saúde materna e o normal desenvolvimento fetal. A utilização de fármacos neste período deve ser criteriosa e limitada aos casos em que exista uma necessidade clínica inequívoca, sendo preferível, sempre que possível, a adoção de medidas não farmacológicas (30).

O uso de medicamentos deve ser sujeito a uma avaliação rigorosa do benefício terapêutico face aos potenciais riscos para a mãe e para o feto. Neste contexto, é fundamental conhecer o perfil de segurança dos fármacos, privilegiando substâncias com histórico consolidado de utilização na gravidez. A prescrição de medicamentos com dados limitados sobre a sua segurança em contexto gestacional deve ser evitada, particularmente durante o primeiro trimestre (30).

Quando a mulher já se encontra sob tratamento crónico, é ainda mais importante rever toda a terapêutica. Deve avaliar-se se esta continua a ser necessária, se as doses estão ajustadas à gestação e se existem alternativas mais seguras. Esta revisão não deve ser pontual, mas sim contínua, acompanhando a evolução clínica da grávida e as diferentes fases da gravidez (30).

Neste contexto, torna-se fundamental compreender o conceito de teratogénese, que descreve alterações no desenvolvimento do feto causadas por fatores externos durante a gestação. Essas alterações podem afetar a estrutura, o funcionamento ou o metabolismo do organismo em formação, podendo ser detetadas durante a gravidez, no nascimento ou mais tarde, ao longo do crescimento da criança (31).

A avaliação do risco associado à utilização de medicamentos durante a gravidez tem vindo a melhorar com a evolução dos sistemas de classificação. Em 1979, a *Food and Drug Administration* (FDA) propôs um sistema baseado em categorias alfabéticas (A,B,C,D e X), com o objetivo de orientar a prescrição de medicamentos em função do risco fetal identificado. O Quadro 6.1 ilustra este sistema de classificação, que, embora amplamente utilizado, apresentava limitações significativas (32).

Quadro 6.1. Sistema de classificação do risco proposto pela FDA antes do novo modelo. *Adaptado de* (32).

Categoria	Descrição
A	Estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas não conseguiram demonstrar risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez. (Exemplos: doxilamina, ácido fólico, levotiroxina)
B	Estudos de reprodução em animais não conseguiram demonstrar risco fetal e estudos bem controlados em mulheres grávidas não mostraram efeitos adversos ao feto. (Exemplos: amoxicilina, loratadina, ondansetrom)
C	Estudos de reprodução em animais mostraram um efeito adverso no feto, ou não há estudos de reprodução animal e nem estudos bem controlados em humanos. (Exemplos: fluconazol, metoprolol, sertralina)
D	Evidência positiva de risco fetal, mas os benefícios podem superar os riscos. (Exemplos: lisinopril, lítio, fenitoína)
X	Evidências positivas de risco fetal, e os riscos claramente superam qualquer possível benefício. (Exemplos: metotrexato, sinvastatina, varfarina)

Em 2015, a FDA implementou uma reforma no sistema de categorização de medicamentos utilizados durante a gravidez e a amamentação, através da introdução do sistema *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR). Este novo modelo substituiu as categorias alfabéticas, cuja simplicidade excessiva e ausência de contextualização clínica frequentemente levavam a interpretações erradas (33).

O PLLR introduz uma abordagem narrativa, centrada na evidência científica disponível, permitindo aos profissionais de saúde, o acesso a informações mais detalhadas e aplicáveis à prática clínica. A rotulagem dos medicamentos passou a incluir três secções principais: gravidez, lactação e mulheres e homens com potencial reprodutivo (33).

A secção sobre gravidez inclui dados sobre risco fetal com base em estudos em humanos e/ou animais, descrição do impacto clínico potencial para a grávida e para o feto, bem como recomendações para a prática clínica, como necessidade de monitorização adicional ou ajustes terapêuticos. Esta secção também abrange informações sobre o uso do medicamento durante o parto e efeitos imediatos no recém-nascido (33).

A secção sobre lactação descreve se o medicamento é excretado no leite materno, os potenciais efeitos na criança amamentada e recomendações para minimizar a exposição (33).

A secção sobre mulheres e homens com potencial reprodutivo é introduzida para orientar questões relacionadas com a fertilidade, testes de gravidez antes do início da terapêutica e necessidade de contraceção antes ou após o tratamento (33).

Uma das grandes vantagens do PLLR é a possibilidade de analisar o risco-benefício de forma contextualizada, permitindo que as decisões terapêuticas sejam individualizadas (33).

6.1. Suplementação

A alimentação equilibrada e a manutenção de níveis nutricionais adequados durante a gravidez são fundamentais para o desenvolvimento fetal e para a saúde futura da criança. A elevada exigência nutricional neste período torna frequente a ocorrência de défices. Estima-se que 41,8% das mulheres grávidas em todo o mundo apresentem anemia, sendo que pelo menos metade destes casos se deve à deficiência em ferro (34). Por esse motivo, a suplementação com ferro (30 a 60 mg/dia) e ácido fólico (400 µg/dia) é uma recomendação

da Organização Mundial de Saúde (OMS) para todas as grávidas, não apenas durante a gestação, mas também no período pré-concepcional, com o objetivo de prevenir a anemia materna e reduzir o risco de defeitos do tubo neural (34). Alimentos como espinafres, lentilhas, grão-de-bico, feijão, carne e ovos têm um alto teor de ferro. Alimentos ricos em vitamina C como laranja, tomate e toranja potenciam a absorção do ferro quando ingeridos em conjunto. Em contrapartida, laticínios, café, chá e suplementação de cálcio inibem a sua absorção, pelo que devem ser ingeridos com espaçamento de pelo menos 2 horas da toma de ferro (35).

A suplementação de cálcio (1,5 a 2 mg/dia) é recomendada em contextos de baixa ingestão alimentar. As evidências científicas demonstram que a deficiência de cálcio está associada a um maior risco de pré-eclâmpsia, uma complicação grave da gravidez caracterizada por hipertensão e proteinúria (36,37). Quando a ingestão de cálcio é insuficiente, ocorre uma estimulação compensatória da secreção da hormona paratiroideia e da renina, mecanismos que aumentam a concentração de cálcio intracelular no músculo liso vascular, promovendo vasoconstrição e elevação da pressão arterial. Por outro lado, o aporte adequado de cálcio contribui para a redução da excitabilidade do músculo liso vascular e para um melhor controlo da pressão arterial (36). Assim, a suplementação de cálcio, antes e durante a gestação, constitui uma medida preventiva eficaz, sobretudo em populações com baixa ingestão alimentar do mesmo (37,38).

A suplementação de vitamina A deve ser considerada em áreas onde a deficiência desta vitamina constitui um problema para a saúde pública, prevenindo a cegueira noturna materna. As doses não devem ultrapassar 10.000 UI por dia ou 25.000 UI por semana, de modo a evitar o risco teratogénico associado ao excesso desta vitamina (39,40).

A vitamina D desempenha um papel crucial na homeostasia do cálcio e no desenvolvimento ósseo fetal, sendo igualmente importante para a modulação do sistema imunitário e da função placentária. A deficiência desta vitamina é comum durante a gravidez, sobretudo em regiões com menor exposição solar ou em mulheres com a pele mais pigmentada, obesidade ou dietas pobres em alimentos ricos nesta vitamina. Estudos observacionais associam a insuficiência de vitamina D a complicações como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, baixo peso à nascença e parto prematuro. No entanto, a evidência

científica ainda é inconsistente e, por esse motivo, a OMS não recomenda a suplementação rotineira de vitamina D, pelo que privilegia a avaliação individualizada (41).

O iodo é essencial para a síntese das hormonas tiroideias, fundamentais para o crescimento e o desenvolvimento neurológico fetal. Durante a gravidez, as necessidades aumentam devido à maior produção materna de tiroxina, ao aumento da taxa de filtração glomerular e à transferência placentária de iodo para o feto. A deficiência de iodo está associada a hipotireoidismo congénito, bócio neonatal e défices cognitivos na infância. Em contextos de baixa ingestão, a OMS recomenda a suplementação diária de 250 µg de iodo na gravidez, sendo o sal iodado a estratégia de fortificação alimentar mais eficaz e amplamente utilizada (42).

No Quadro 6.2 encontram-se sintetizadas as recomendações nutricionais da OMS para o período gestacional.

Quadro 6.2. Suplementação recomendada pela OMS em contextos específicos. *Adaptado de (39).*

Suplementação	Dose recomendada	Observações
Ferro + Ácido Fólico	30-60 mg/dia de ferro + 400 µg/dia de ácido fólico	Previne anemia materna e defeitos do tubo neural; iniciar antes da conceção.
Cálcio	1,5-2 g/dia	Reduz o risco de pré-eclampsia em populações com baixa ingestão.
Vitamina A	Até 10.000 UI/dia ou 25.000 UI/semana	Previne a cegueira noturna em grávidas com deficiência na vitamina; em excesso, pode ter efeito teratogénico.
Vitamina D	Sem dose universal definida	Avaliar individualmente cada situação, e suplementar em mulheres com défice ou risco.
Iodo	250 µg/dia	Essencial para prevenir défice cognitivo do feto e hipotireoidismo em grávidas com défice de iodo.

6.2. Afeções ligeiras

Durante a gravidez, é frequente o surgimento de queixas que, embora não representem riscos significativos para a saúde materna ou fetal, podem afetar o conforto físico e emocional da mulher. Estas manifestações, muitas vezes decorrentes das alterações hormonais, anatómicas e funcionais próprias da gestação, incluem náuseas, vômitos, pirose, refluxo gastroesofágico, obstipação, hemorroidas, dor lombar, dor pélvica e candidíase vulvovaginal.

A abordagem clínica destas afeções deve ser cuidadosa e centrada na grávida, privilegiando medidas não farmacológicas e recorrendo a medicação apenas quando for estritamente necessário e seguro (31).

6.2.1. Náuseas e vômitos

As náuseas e vômitos afetam aproximadamente 80% das gestantes e manifestam-se predominantemente no primeiro trimestre (43). Apesar de a etiologia exata destes sintomas não estar completamente esclarecida, existe consenso de que se trata de uma condição multifatorial, resultante da interação de fatores genéticos, ambientais, endócrinos, gastrointestinais e psicossociais. Entre estes, destacam-se as alterações fisiológicas hormonais, em especial a gonadotrofina coriônica humana (hCG), mas também a progesterona, a hormona adrenocorticotrópica (ACTH), as hormonas tiroideias, o estrogénio, o cortisol, a hormona do crescimento e a prolactina, que desempenham um papel relevante na fisiopatologia das náuseas e vômitos na gravidez (43).

Na maioria dos casos, os sintomas podem ser controlados com medidas não farmacológicas como fracionar as refeições, evitar alimentos gordurosos, dar preferência a alimentos secos e manter uma boa hidratação. A OMS recomenda também evitar cheiros intensos e, em alguns casos, considerar a administração oral de gengibre como alternativa (39). Ensaios clínicos documentaram eficácia com doses de aproximadamente 1 g/dia, divididas em várias tomas, durante curtos períodos (44). O seu efeito anti-emético deve-se ao aumento do tónus e do peristaltismo gastrointestinal devido ao efeito antiserotoninérgico e anticolinérgico (44). Os efeitos adversos são geralmente ligeiros, como azia ou diarreia, mas em mulheres medicadas com anticoagulantes deve ser evitado devido ao seu potencial efeito antiagregante plaquetar e conseqüente risco de hemorragia (43,44).

Quando as medidas não farmacológicas não são suficientes, pode ser considerada a terapêutica farmacológica. A FDA aprovou a associação de doxilamina com piridoxina como primeira linha de tratamento para náuseas e vômitos na gravidez. A doxilamina é um anti-histamínico de primeira geração que atua por antagonismo dos recetores H₁, reduzindo a transmissão histaminérgica para os centros envolvidos na emese (31). A piridoxina (vitamina B6) participa no metabolismo de aminoácidos, neurotransmissores, hormonas e glicogénio e tem eficácia documentada na redução da gravidade dos sintomas, quer isoladamente, quer em combinação com doxilamina, sem aumento do risco teratogénico (43,45). Do ponto de vista mecanístico, a gravidez associa-se a níveis elevados de estrogénio e progesterona, que podem modular vias envolvidas na emese. A piridoxina atua atenuando o aumento da expressão génica induzido por estas hormonas esteroides, o que contribui para atenuar a hiperestimulação dos circuitos neuronais envolvidos no reflexo do vômito (43). Koren *et al.* (2015), num ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, que envolveu 256 gestantes, demonstraram que a associação de doxilamina com piridoxina revelou-se eficaz no controlo dos sintomas, sem aumento da incidência de efeitos adversos maternos com as doses recomendadas (46).

Se a resposta for insuficiente, pode ser utilizada a metoclopramida, um antagonista dos recetores de dopamina que bloqueia os recetores D2 na zona quimiorrecetora da área postrema, reduzindo a estimulação do centro emético. É geralmente eficaz, mas pode provocar efeitos extrapiramidais como distonias ou discinesias. Contudo, estudos populacionais não demonstraram aumento do risco de malformações com a sua utilização na gravidez (31,47). Neste sentido, Pasternak *et al.* (2013), num estudo de coorte realizado na Dinamarca, que incluiu 28 486 grávidas expostas a metoclopramida durante o primeiro trimestre, não encontraram associação entre exposição e risco acrescido de malformações congénitas *major*, aborto espontâneo, morte fetal ou baixo peso à nascença (48).

Em casos mais persistentes, o uso de ondansetrom pode ser ponderado. Este fármaco é um antagonista seletivo dos recetores 5-HT₃, eficaz no controlo de náuseas intensas, incluindo em contexto de hiperemese gravídica. No entanto, a evidência sobre a sua segurança não é totalmente consensual: a maioria dos estudos não demonstrou riscos adicionais, mas alguns apontaram para um ligeiro aumento da incidência de defeitos cardíacos

septais e fendas orais quando usado no primeiro trimestre. Por este motivo, o seu uso deve ser reservado a situações graves, em que os benefícios superem claramente os riscos (31,49).

O algoritmo de tratamento de náuseas e vômitos na gravidez encontra-se representado na Figura 6.1, que sintetiza as opções terapêuticas de acordo com a resposta clínica.

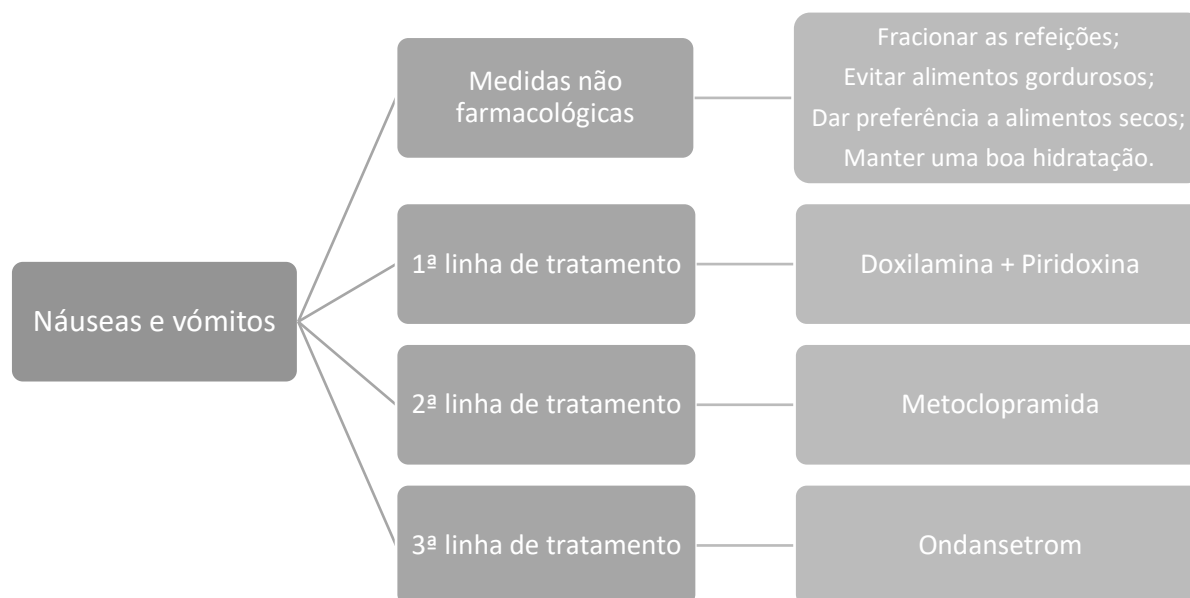


Figura 6.1. Algoritmo de tratamento de náuseas e vômitos na gravidez.

6.2.2. Pirose e refluxo gastroesofágico

A pirose e o refluxo gastroesofágico são queixas frequentes na gravidez, sobretudo no segundo e terceiro trimestres. Estes sintomas resultam da diminuição do tónus do esfíncter esofágico inferior, influenciado pelos níveis elevados de progesterona, e da compressão abdominal exercida pelo útero (31). Em grávidas com estas queixas, recomenda-se a elevação da cabeceira da cama, evitar refeições abundantes e alimentos ácidos ou gordurosos e não se deitar logo após as refeições (39).

Quando estas medidas não são suficientes, podem ser utilizados antiácidos, uma vez que não têm efeito sistémico. No entanto, como a absorção de determinados minerais e vitamina B₁₂ depende da acidez gástrica, os antiácidos devem ser utilizados com cautela em doentes grávidas com deficiências nutricionais (50). Preparações à base de sais de cálcio, alumínio ou magnésio são geralmente consideradas seguras e eficazes, embora o uso prolongado de sais de magnésio deva ser evitado devido ao risco de problemas cardiovasculares, respiratórios, hipotonia e formação de cálculos renais. Os antiácidos com bicarbonato de sódio não são

recomendados, pois podem provocar alcalose metabólica e sobrecarga de sódio materna e fetal (50,51).

Entre as alternativas disponíveis, destacam-se também os alginatos, frequentemente combinados com antiácidos. Estes formam uma barreira viscosa sobre o conteúdo gástrico, criando uma proteção mecânica que reduz significativamente o refluxo ácido para o esôfago, como mostra a Figura 6.2. A sua ação é puramente local, sem absorção sistêmica relevante, o que explica o seu bom perfil de segurança durante a gravidez (50).

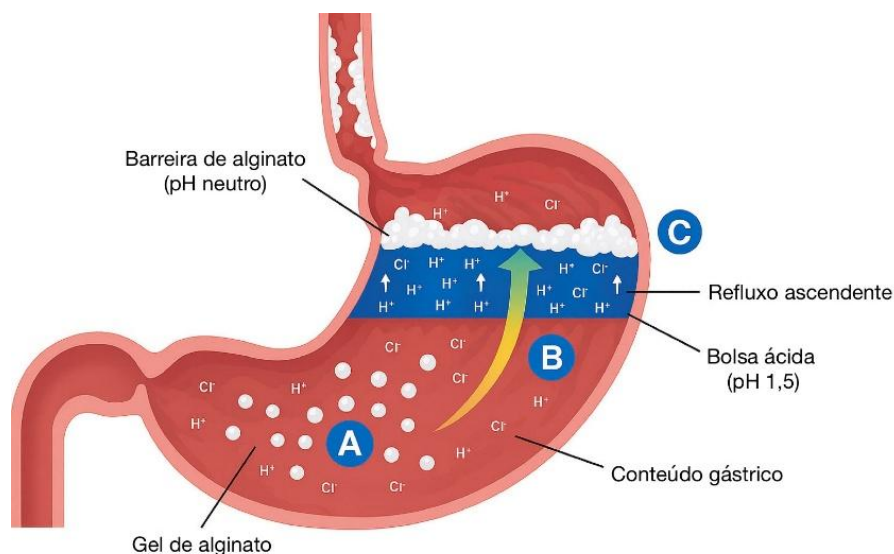


Figura 6.2. Diagrama ilustrativo do mecanismo de ação de uma formulação com alginato. O polímero reage com o ácido gástrico formando um gel de pH neutro (A). O bicarbonato de sódio contido na formulação liberta dióxido de carbono, que fica retido no gel, permitindo que este flutue sobre o conteúdo gástrico (B) e funcione como barreira contra o refluxo (C). *Adaptado de* (36).

O sucralfato constitui outra opção terapêutica. Trata-se de um protetor da mucosa gástrica que adere às células epiteliais, criando uma barreira física sobre possíveis lesões e protegendo as mesmas contra a ação do ácido. Como apresenta baixo grau de absorção, é considerado seguro na gravidez (50,51).

Se os sintomas persistirem, pode recorrer-se a fármacos como os antagonistas dos recetores H_2 da histamina, que provocam a inibição da secreção de ácido gástrico. Entre estes, a famotidina é considerada segura na gravidez, enquanto a ranitidina deixou de ser recomendada após ter sido retirada do mercado pela FDA em 2020, devido à presença de impurezas potencialmente cancerígenas (50,52).

Em casos mais graves ou refratários, os inibidores da bomba de prótons (IBP), podem ser utilizados. A evidência científica mostra que, de um modo geral, estes fármacos não estão associados a um aumento significativo do risco de malformações congénitas, sendo considerados opções seguras quando prescritos de forma criteriosa. O omeprazol, o IBP mais utilizado, foi classificado inicialmente como categoria C pela FDA, o que implica que alguns efeitos teratogénicos foram descritos em estudos com animais (50,53,54). Contudo, estudos posteriores em humanos não confirmaram as preocupações iniciais sobre risco teratogénico. Diav-Citrin *et al.* (2005), num estudo multicêntrico prospetivo controlado, analisaram 295 grávidas expostas a omeprazol, 62 a lansoprazol e 53 a pantoprazol no primeiro trimestre e não encontraram aumento significativo do risco de malformações congénitas graves em comparação com o grupo controlo (55). Do mesmo modo, Pasternak *et al.* (2010), num estudo de coorte nacional dinamarquês com 5 082 recém-nascidos expostos a IBP, analisaram a exposição a diversos IBP, incluindo omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol, e também não identificaram associação significativa com malformações congénitas, reforçando o perfil de segurança desta classe em contexto gestacional (56). Assim, apesar da classificação inicial mais restritiva do omeprazol, a evidência atual apoia a utilização criteriosa dos IBP durante a gravidez, pelo que a sua utilização deve ser reservada a situações em que os benefícios superem claramente os riscos, e sempre sob orientação médica.

O algoritmo de tratamento de pirose e refluxo gastroesofágico encontra-se representado na Figura 6.3, que sintetiza as opções terapêuticas de acordo com a resposta clínica.



Figura 6.3. Algoritmo de tratamento de pirose e refluxo gastroesofágico na gravidez.

6.2.3. Obstipação

A obstipação é um sintoma habitual na gravidez, resultante da ação da progesterona sobre o intestino, do uso de suplementos de ferro e da pressão mecânica do útero (31). A abordagem inicial passa pelo aumento da ingestão de líquidos e fibras, bem como pela prática regular de exercício físico moderado e treino de hábitos de defecação (39). Quando essas medidas são insuficientes, podem ser utilizados fármacos expansores de volume fecal, como *psyllium* e metilcelulose. São considerados seguros na gravidez, já que o seu efeito é essencialmente local e, por isso, geralmente são a primeira linha de tratamento em obstipação (57).

Os laxantes osmóticos, como lactulose, macrogol e polietilenoglicol (PEG), são frequentemente escolhidos quando as medidas referidas anteriormente não são suficientes. O seu mecanismo de ação consiste em reter água no lúmen intestinal por efeito osmótico, o que resulta em fezes mais hidratadas e de menor consistência e estimula indiretamente o peristaltismo. Ambos são considerados seguros durante a gravidez devido à absorção sistémica mínima, no entanto, podem causar flatulência, cólicas e inchaço abdominal (57). Li *et al.* (2020), realizaram um ensaio clínico randomizado que comparou PEG-4000 com lactulose em 113 grávidas com obstipação. Após três semanas de tratamento, ambos os grupos mostraram melhoria significativa, mas o PEG apresentou efeito mais rápido no alívio dos sintomas nas semanas iniciais. Não foram observadas diferenças significativas em termos de segurança materna ou fetal, apoiando o seu perfil de segurança na gravidez (58).

Os laxantes estimulantes, como sene ou bisacodilo, estimulam o peristaltismo. Uma vez que estão associados a maior frequência de desconforto abdominal e diarreia, devem ser usados apenas de forma pontual, ou quando as outras classes falham, evitando o uso crónico (31,57). Ács *et al.* (2009) realizaram um estudo caso-controlo populacional que incluiu 22 843 casos com malformações congénitas e 38 151 recém-nascidos sem malformações. A exposição materna ao sene não se associou a aumento de risco de malformações congénitas, reforçando a sua utilização ocasional como opção segura em obstipação gestacional (59).

O algoritmo de tratamento de obstipação encontra-se representado na Figura 6.4, que sintetiza as opções terapêuticas de acordo com a resposta clínica.



Figura 6.4. Algoritmo de tratamento de obstipação na gravidez.

Importa referir que a obstipação contribui também para o aparecimento de outras queixas na gravidez, entre as quais se destacam as hemorroidas, particularmente frequentes no terceiro trimestre. O aumento do tamanho do útero, que exerce maior pressão venosa pélvica, também contribui para esta condição. Os banhos de assento com água morna são uma estratégia simples para aliviar sintomas como dor, prurido e desconforto anal, com boa tolerabilidade (31).

Em casos persistentes, podem ser utilizados tratamentos tópicos de curta duração, nomeadamente cremes ou supositórios com hidrocortisona em baixa concentração, lidocaína ou hamamélis, que proporcionam alívio rápido. Estes tratamentos devem ser usados por períodos curtos e com vigilância médica (31).

6.2.4. Dor lombar e dor pélvica

As queixas de dor lombar e dor pélvica são comuns durante a gravidez e tendem a aumentar à medida que a gravidez avança. Estima-se que quase 70% das gestantes relatam dor lombar em algum grau (60). Estas dores resultam da combinação entre alterações hormonais e fatores mecânicos relacionados com o aumento do peso uterino, a alteração do centro de gravidade e a sobrecarga da musculatura da coluna e da bacia (61). Embora não represente, na maioria dos casos, uma complicação grave, pode ter impacto significativo na qualidade de vida, no sono e na capacidade funcional diária das grávidas (60).

Neste sentido, a grávida pode beneficiar da prática de exercícios físicos adequados, como caminhadas, alongamentos suaves e técnicas de correção de postura. A aplicação de calor local e o uso de cintas pélvicas são medidas adicionais com potencial benefício (39).

Quando as medidas não farmacológicas não são suficientes, o paracetamol é o analgésico de primeira escolha, com um perfil de segurança favorável em todas as fases da gestação (61). Em contrapartida, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem ser evitados, sobretudo a partir do segundo trimestre, devido ao risco de complicações renais fetais. Após as 20 semanas, os rins do feto produzem a maior parte do líquido amniótico, portanto, problemas renais podem levar a baixos níveis desse líquido. Essa condição compromete então a proteção fetal e o desenvolvimento adequado dos pulmões, do sistema digestivo e dos músculos do feto (62).

No início da gestação, alguns estudos também apontam para riscos adicionais associados à exposição a AINEs. Nakhai-Pour *et al.* (2011), num estudo de caso-controlo com 352 casos de aborto espontâneo com prescrições de AINEs, observaram que o uso desta classe de fármacos no início da gestação aumentou significativamente o risco de aborto espontâneo (2,4%) (63). Do mesmo modo, Ofori *et al.* (2006), num estudo de coorte com 36 387 grávidas, não identificaram aumento global do risco de malformações graves, mas relataram um possível aumento na incidência de defeitos cardíacos após exposição a AINEs no primeiro trimestre (64). A utilização no segundo e terceiro trimestres está associada sobretudo a complicações fetais relacionadas com a função renal e a circulação fetal. Dathe *et al.* (2022), num estudo de coorte com 1 092 gestações expostas a AINEs no segundo e terceiro

trimestres, descreveram um risco superior de oligohidrâmnio e constrição do canal arterial, embora sem aumento significativo de malformações graves (65).

Queixas inespecíficas, como cefaleias, são também comuns na gravidez e, na maioria dos casos, não se associam a complicações relevantes. A presença de febre, pelo contrário, justifica sempre avaliação clínica, para despiste de infeções com impacto obstétrico. Nestes casos, o paracetamol mantém-se como antipirético e analgésico de primeira escolha (31).

O algoritmo de tratamento da dor lombar e pélvica encontra-se representado na Figura 6.5, que sintetiza as opções terapêuticas de acordo com a resposta clínica.

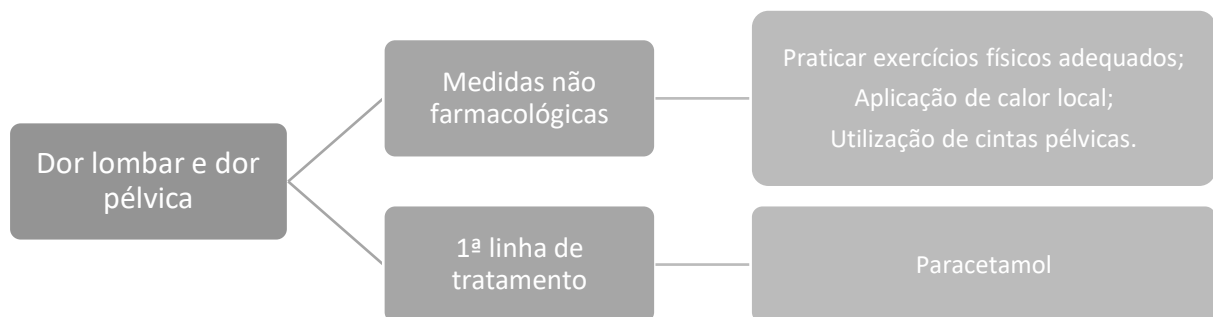


Figura 6.5. Algoritmo de tratamento da dor lombar e da dor pélvica na gravidez.

6.2.5. Candidíase Vulvovaginal

A candidíase vulvovaginal é uma infeção fúngica causada, na maioria dos casos, pelo fungo *Candida Albicans*. Durante a gravidez, a sua ocorrência é mais frequente, sobretudo no segundo e terceiro trimestres, devido às alterações hormonais, nomeadamente ao aumento dos níveis de estrogénio, que favorecem o crescimento fúngico (66). Os sintomas habituais incluem comichão intensa na zona íntima, ardor, corrimento esbranquiçado espesso e, por vezes, dor ao urinar ou durante as relações sexuais. (67).

A abordagem terapêutica durante a gravidez deve evitar antifúngicos orais, como o fluconazol, uma vez que estão associados a risco de aborto espontâneo e malformações congénitas quando usados em doses elevadas ou repetidas (68). Mølgaard-Nielesen *et al.* (2016), num estudo de coorte nacional dinamarquês, observaram que a exposição ao fluconazol oral entre as semanas 7 e 22 de gestação se associou a um aumento significativo

do risco de aborto espontâneo, embora sem associação estatisticamente significativa com morte fetal (68). De forma semelhante, Zhu *et al.* (2020), num estudo de coorte populacional que incluiu 37 650 gestações expostas ao fluconazol oral e 82 090 gestações expostas a azóis tópicos, identificaram um aumento no risco de malformações musculoesqueléticas após exposição no primeiro trimestre ao fluconazol oral, sobretudo em doses cumulativas superiores a 450 mg, enquanto não foi encontrada associação com fendas orais ou malformações cardíacas conotrunciais. O risco absoluto estimado foi baixo (aproximadamente 12 casos por 10 000 expostos). Ainda assim, os dados reforçam que a via oral, particularmente com fluconazol, deve ser evitada durante a gravidez (69).

O tratamento de primeira linha consiste na aplicação de antifúngicos tópicos, preferencialmente do grupo dos imidazóis, como o clotrimazol ou o miconazol, em creme vaginal ou óvulos, durante 7 dias consecutivos. Esta via de administração local permite eficácia elevada com efeitos sistémicos mínimos, sendo considerada a mais segura na gestação (67). Roberts *et al.* (2011) conduziram um ensaio clínico randomizado, aberto, com avaliação cega dos desfechos, no qual grávidas com menos de 20 semanas e candidíase assintomática identificada por cultura, foram randomizadas para tratamento com clotrimazol vaginal (100 mg durante 6 dias) ou tratamento habitual (sem tratamento). O estudo demonstrou boa adesão e viabilidade metodológica, além de um sinal de redução de parto prematuro no grupo tratado, justificando a realização de ensaios de maior escala para avaliar este potencial benefício (70).

A OMS destaca ainda a importância de práticas de higiene adequadas, como evitar duchas vaginais, produtos íntimos perfumados ou roupa interior sintética, como medida preventiva e complementar ao tratamento medicamentoso (39).

O algoritmo de tratamento da candidíase vulvovaginal encontra-se representado na Figura 6.6, que sintetiza as opções terapêuticas de acordo com a resposta clínica.

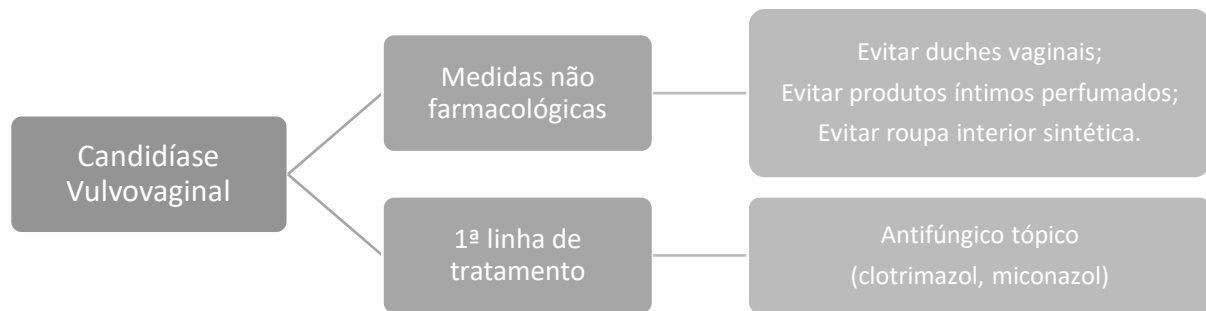


Figura 6.6. Algoritmo de tratamento da candidíase vulvovaginal na gravidez.

6.3. Condições patológicas específicas da gravidez

Para além das afeções ligeiras, a gravidez pode ser acompanhada por condições próprias deste período, que resultam de mecanismos fisiopatológicos específicos da gestação e podem ter impacto significativo tanto na saúde materna como fetal. Entre estas incluem-se, por exemplo, a diabetes *mellitus* gestacional, a síndrome de HELLP, a pré-eclampsia e a rinite gestacional (71).

Ao contrário das afeções ligeiras, estas condições apresentam maior potencial de complicação e exigem uma vigilância clínica rigorosa, frequentemente distinta daquela utilizada fora do contexto gestacional. O seu diagnóstico precoce, aliado à definição de estratégias terapêuticas seguras e eficazes, é fundamental para prevenir complicações obstétricas e perinatais. A gestão destas patologias implica equilibrar dois objetivos muitas vezes desafiantes: tratar de forma eficaz a mãe e, ao mesmo tempo, preservar a segurança do feto. Assim, a abordagem deve ser sempre individualizada, multidisciplinar e apoiada nas recomendações das principais entidades de saúde nacionais e internacionais (71).

6.3.1. Rinite gestacional

A rinite gestacional é caracterizada por uma congestão nasal persistente que surge durante a gestação, habitualmente no segundo ou terceiro trimestre, sem sinais de infeção respiratória ou alergia. Trata-se de uma condição relativamente frequente que, apesar de não envolver grandes complicações, pode impactar de forma significativa a qualidade de vida da grávida, sobretudo devido à dificuldade respiratória noturna e à perturbação do sono (72).

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à rinite gestacional não estão completamente esclarecidos, no entanto, o aumento dos níveis de estrogénio e progesterona parecem desempenhar um papel central, promovendo vasodilatação da mucosa nasal e aumento da permeabilidade vascular, com subsequente edema (72).

A abordagem inicial deve privilegiar medidas não farmacológicas. A irrigação nasal com solução salina isotónica ou hipertónica, elevar a cabeceira da cama, manter o ambiente húmido e utilizar tiras dilatadoras nasais são estratégias que favorecem a respiração, especialmente durante o sono (72). Garavello *et al.* (2010) randomizaram 45 grávidas com rinite alérgica sazonal para lavagem nasal com solução salina hipertónica três vezes ao dia *versus* ausência de terapêutica local, durante seis semanas do período polínico, e verificaram melhoria significativa no quadro clínico, com redução do uso de anti-histamínicos e melhoria da resistência nasal avaliada por rinomanometria, sem efeitos adversos reportados. Estes resultados sustentam a eficácia e segurança da irrigação nasal na gravidez (73).

Em casos mais persistentes, pode considerar-se o recurso a descongestionantes tópicos (por exemplo, oximetazolina), desde que por um curto período de tempo (3 a 5 dias), idealmente antes de dormir e sempre sob supervisão médica. O seu uso prolongado está associado ao risco de rinite medicamentosa (efeito *rebound*) e possíveis efeitos vasoconstritores sistémicos (72).

Se existir componente alérgico ou rinite alérgica concomitante, os anti-histamínicos orais de segunda geração, como a loratadina e a cetirizina, têm demonstrado bom perfil de segurança durante a gravidez e podem ser utilizados com orientação clínica (72).

Os corticosteroides nasais, como budesonida e fluticasona, são classificados como relativamente seguros na gravidez e podem ser considerados em casos refratários, no entanto, a evidência da sua eficácia na rinite exclusivamente gestacional ainda é limitada (72).

O algoritmo de tratamento da rinite gestacional encontra-se representado na Figura 6.7, que sintetiza as opções terapêuticas de acordo com a resposta clínica.



Figura 6.7. Algoritmo de tratamento da rinite gestacional.

6.3.2. Diabetes gestacional

A diabetes gestacional (DG) é definida como qualquer grau de hiperglicemia detetado pela primeira vez durante a gravidez, que não preencha critérios para a diabetes pré-existente. Em 2013, a OMS reviu a classificação da hiperglicemia na gravidez, mantida posteriormente na versão de 2019, passando a incluir duas entidades distintas: “diabetes na gravidez”, quando os valores de diagnóstico são semelhantes aos da população não grávida, e “diabetes gestacional”, definida por valores intermédios (acima dos valores considerados normais na gestação, mas abaixo do limiar de diagnóstico de diabetes fora da gravidez) (74).

A DG é uma das complicações médicas mais frequentes na gravidez, tendo a sua prevalência vindo a aumentar nos últimos anos (74). Em Portugal, os dados nacionais refletem este aumento, destacando uma prevalência bastante mais elevada nas mulheres com idade superior a 40 anos, como ilustra a Tabela 6.1. Estes valores reforçam a necessidade de um

acompanhamento clínico rigoroso, de modo a prevenir complicações e a reduzir a necessidade de intervenções obstétricas (75).

Tabela 6.1. Prevalência de Diabetes Gestacional em mulheres com parto em hospitais do SNS em Portugal. Adaptado de (75).

	2018	2019	2020	2021
Nº de partos de mulheres com DG	4 385	4 065	4 725	5 457
Nº total de partos	68 070	68 088	65 260	62 322
Prevalência de DG	6,4%	6,0%	7,2%	8,8%
Prevalência de DG em utentes com < 20 anos	1,9%	1,9%	1,7%	2,3%
Prevalência de DG em utentes com 20 – 29 anos	4,4%	4,2%	5%	6,3%
Prevalência de DG em utentes com 30 – 39 anos	7,2%	6,6%	8,2%	9,6%
Prevalência de DG em utentes com ≥ 40 anos	12,9%	11,7%	13%	16%

DG – Diabetes Gestacional

A fisiopatologia da DG assenta num desajuste entre a resistência fisiológica à insulina, que apresenta um aumento progressivo, sobretudo a partir do segundo trimestre, e a capacidade compensatória das células β -pancreáticas. Este desequilíbrio ocorre devido à ação de hormonas placentárias como o lactogénio placentar humano (hPL), a hormona de crescimento placentar (hPGH), o cortisol e fatores inflamatórios como o fator de necrose tumoral α (TNF- α). Segundo alguns estudos, o hPL favorece a lipólise e reduz a captação de glicose pelos tecidos maternos, e a hPGH induz resistência insulínica periférica (76,77). Além disso, o TNF- α também contribui para diminuir a sensibilidade à insulina por mecanismos inflamatórios localizados (76,77). Em mulheres suscetíveis, estas alterações metabólicas superam a reserva funcional pancreática, originando hiperglicemia (76,77).

O diagnóstico deve ser realizado entre as 24 e as 32 semanas de gestação, através do teste de tolerância oral à glicose (PTGO) com 75 g de glicose. Segundo os critérios da Associação Internacional dos Grupos de Estudo de Diabetes e Gravidez (IADPSG), adotados por Portugal, considera-se DG quando pelo menos um dos seguintes valores está alterado:

glicemia em jejum ≥ 92 mg/dL, glicemia 1h pós-ingestão de 75g glicose ≥ 180 mg/dL ou glicemia às 2h pós-ingestão de 75g glicose ≥ 153 mg/dL (74,78).

A presença de DG associa-se a complicações obstétricas, como pré-eclâmpsia ou parto por cesariana, e a complicações metabólicas futuras para a mãe, incluindo maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2. Para o feto, destacam-se riscos como macrosomia, parto prematuro, distocia de ombros, hipoglicemia neonatal e maior probabilidade de internamento em cuidados intensivos (79). Em Portugal, dados do Programa Nacional para a Diabetes revelam que a proporção de partos por cesariana em mulheres com DG no SNS se manteve elevada entre 2018 e 2021, conforme ilustrado na Tabela 6.2, sublinhando o impacto clínico desta condição.

Tabela 6.2. Proporção de partos por cesariana em mulheres com Diabetes Gestacional em Portugal no SNS. Adaptado de (75).

	2018	2019	2020	2021
Nº de partos de mulheres com DG	4 385	4 065	4 725	5 457
Nº total de partos	68 070	68 088	65 260	62 322
Nº de partos por cesariana na DG	1 549	1 461	1 743	2 044
% de partos por cesariana na DG	35	36	37	37
Nº de cesarianas no total de partos	19 247	20 133	19 542	19 041
% de cesarianas no total de partos	28	30	30	31

Abreviaturas: DG – Diabetes Gestacional

O tratamento da DG baseia-se inicialmente em medidas não farmacológicas que incluem intervenções no estilo de vida, como dieta equilibrada e exercício físico regular, ajustado à condição da grávida. Estas abordagens mostraram eficácia comprovada na melhoria do controlo glicémico e na redução do risco de complicações maternas e fetais (80). Quando não são suficientes para atingir os valores alvo de glicemia, a insulina é considerada o tratamento de eleição, com um perfil de segurança estabelecido para insulinas humanas (NPH) e para análogos de ação rápida (lispro, aspártico) e prolongada (detemir) (81).

A metformina pode ser considerada em casos selecionados, isoladamente ou em associação à insulina. Os estudos apontam vantagens como menor ganho ponderal materno e menor risco de hipoglicemia neonatal. Contudo, o seu uso exige cautela devido a dados inconsistentes relativamente ao impacto no crescimento fetal e aos efeitos metabólicos a longo prazo (81). Rowan *et al.* (2008), randomizaram 751 mulheres com DG para tratamento com metformina ou insulina e demonstraram que a metformina não foi inferior em termos de controlo glicémico e desfechos perinatais, associando-se ainda a menor ganho ponderal materno e maior aceitabilidade do tratamento em comparação com a insulina (82). Num seguimento posterior, os mesmos autores (2018) avaliaram a descendência das mulheres que tinham participado no estudo original, acompanhando as crianças entre os 7 e os 9 anos. Verificaram que não existiam diferenças significativas na composição corporal ou no risco metabólico entre grupos expostos a metformina ou insulina, sugerindo segurança a médio prazo na utilização do fármaco (83).

O algoritmo de tratamento da diabetes gestacional encontra-se representado na Figura 6.8, que sintetiza as opções terapêuticas de acordo com a resposta clínica.



Figura 6.8. Algoritmo de tratamento da diabetes gestacional.

Após o parto, a maioria das mulheres com DG regressa a valores glicémicos normais. Ainda assim, o risco de desenvolver diabetes tipo 2 no futuro é significativo. Por isso, recomenda-se a realização de uma nova PTGO entre as 6 e 12 semanas pós-parto e o seguimento regular a longo prazo, aliado a medidas de promoção de estilos de vida saudáveis (74,80).

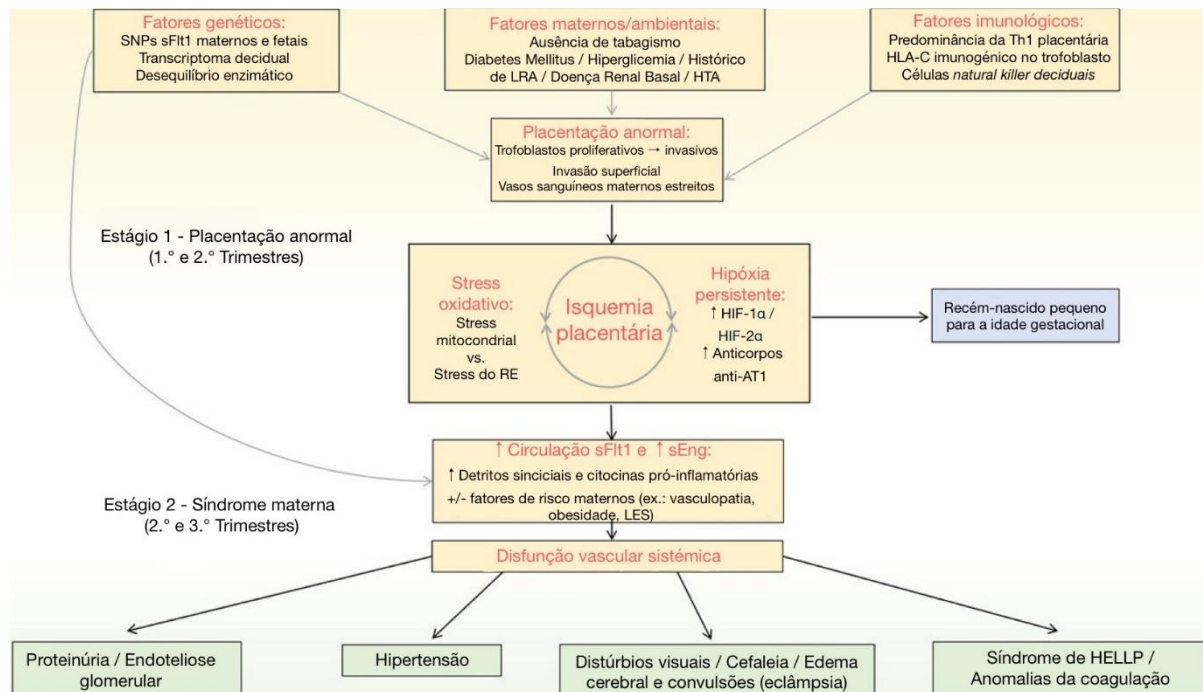
6.3.3. Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é uma complicação específica da gravidez caracterizada pelo desenvolvimento de hipertensão arterial após as 20 semanas, acompanhada de proteinúria ou de sinais de disfunção orgânica. Este distúrbio afeta cerca de 5 a 7% das gestações e é uma das principais causas de mortalidade e morbidade materna e perinatal em todo o mundo, sendo responsável por mais de setenta mil mortes maternas e quinhentas mil mortes fetais anualmente (84). Segundo as diretrizes da Sociedade Portuguesa de Hipertensão, as grávidas que apresentem doença hipertensiva numa gravidez prévia, doença renal crónica, doença autoimune (por exemplo Lupus eritematoso sistémico ou Síndrome antifosfolípido), diabetes tipo 1 ou tipo 2 ou hipertensão crónica, apresentam risco elevado de desenvolver pré-eclâmpsia (85). Adicionalmente, fatores como primeira gravidez, idade igual ou superior a 40 anos, intervalo entre gravidezes superior a 10 anos, índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 35 kg/m², história familiar de pré-eclâmpsia e gravidez múltipla constituem risco moderado para o desenvolvimento deste distúrbio (85).

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia é complexa e ainda não é totalmente esclarecida, mas a evidência atual aponta para alterações na formação da placenta no início da gestação, seguidos por inflamação generalizada e dano endotelial progressivo (86). Numa gravidez normal, as células trofoblásticas invadem as artérias espirais uterinas, transformando vasos inicialmente estreitos e contráteis, em vasos mais largos e com maior complacência, capazes de assegurar um fluxo contínuo para o feto. Na pré-eclâmpsia, este processo está incompleto, as artérias permanecem mais estreitas e rígidas, o que reduz o aporte de oxigénio e nutrientes à placenta e gera um estado de hipoxia relativa (87).

Esta condição desencadeia a libertação aumentada de mediadores antiangiogénicos, como os sFlt1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*), que antagonizam a ação dos fatores pró-angiogénicos, nomeadamente, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PlGF). O desequilíbrio entre fatores angiogénicos e antiangiogénicos, associado ao aumento do stress oxidativo e da inflamação, provoca uma disfunção endotelial materna generalizada. É esta disfunção que se traduz clinicamente em hipertensão, proteinúria, edema e disfunção multiorgânica (88).

A figura 6.9 sintetiza, de forma esquemática, os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia, desde a placentação anormal até à disfunção vascular sistêmica destacando a interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais e a sua repercussão na circulação materno-fetal.



Abreviaturas: SNPs – Polimorfismos de nucleótido único; sFlt1 – Recetor solúvel do fator de crescimento endotelial vascular 1; LRA – Lesão Renal Aguda; HTA – Hipertensão Arterial; Th1 – Linfócitos T *helper* tipo 1; HLA-C – Antígeno Leucocitário Humano C; RE – Retículo Endoplasmático; HIF – Fator induzido por hipóxia; sEng - Endoglina solúvel; LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico; HELLP – Hemólise, Enzimas Hepáticas Elevadas e Plaquetas Baixas.

Figura 6.9. Esquema da patogénese da pré-eclâmpsia. *Adaptado de (84).*

As consequências da pré-eclâmpsia podem ser graves tanto para a mãe como para o feto. Do lado materno, destacam-se a progressão para eclâmpsia, o desenvolvimento de síndrome de HELLP, a insuficiência renal aguda, o acidente vascular cerebral (AVC) e, em casos extremos, a morte materna. Para o feto, os riscos incluem restrição do crescimento intrauterino, parto prematuro, sofrimento fetal e aumento de mortalidade perinatal (86).

Na prevenção, o ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose é a única intervenção farmacológica com eficácia comprovada. O seu efeito protetor parece estar relacionado com a inibição da cicloxigenase 1 (COX-1), responsável pela regulação da produção de tromboxano A₂ e prostaciclina, eicosanóides com efeitos regulatórios opostos na homeostase vascular e na função plaquetária. Enquanto o tromboxano A₂ promove a vasoconstrição e agregação

plaquetar, a prostaciclina exerce efeito vasodilatador e antiagregante plaquetar. Como o efeito farmacológico do AAS é dose-dependente, em doses mais baixas, diminui a síntese plaquetária de tromboxano A₂ sem afetar a produção de prostaciclina na parede vascular. Assim, favorece a vasodilatação e melhora a perfusão útero-placentária, reduzindo a disfunção endotelial característica da pré-eclâmpsia (89). Estudos demonstraram que a utilização de AAS, iniciada preferencialmente antes das 16 semanas em grávidas de alto risco, reduz de forma significativa a incidência de pré-eclâmpsia, sobretudo das formas graves, bem como a ocorrência de parto prematuro e restrição do crescimento fetal. A dose mais eficaz situa-se entre 75 e 150 mg/dia (90). Neste contexto, Rolnik *et al.* (2017) conduziram um ensaio multicêntrico e randomizado que incluiu 1776 grávidas com elevado risco de pré-eclâmpsia precoce. As participantes receberam AAS em baixa dose (150 mg/dia, administrada à noite) desde a 11.^a até à 36.^a semana de gestação, tendo-se verificado uma redução na incidência de pré-eclâmpsia em comparação com o placebo (91).

Uma vez instalada a doença, a cura definitiva da pré-eclâmpsia é o parto. Até esse momento, a abordagem terapêutica visa estabilizar a grávida e prolongar a gestação sempre que possível, sem comprometer a segurança materna e fetal. O tratamento inclui o uso de anti-hipertensores considerados seguros na gravidez, como o labetalol, a metildopa ou a nifedipina, capazes de controlar a pressão arterial e prevenir complicações maternas graves (86). Em situações de pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia, deve ser administrado sulfato de magnésio, que constitui a terapêutica de eleição para a prevenção e controlo das convulsões (86). Altman *et al.* (2002) incluíram mais de 10 000 mulheres de 33 países num ensaio clínico que demonstrou que o sulfato de magnésio reduz o risco de evolução para eclâmpsia, sem aumento significativo de efeitos adversos graves. Contudo, aproximadamente um quarto das mulheres apresentou efeitos secundários, maioritariamente ligeiros (92).

O seguimento não deve terminar no pós-parto. As mulheres que desenvolveram pré-eclâmpsia apresentam risco aumentado de hipertensão crónica, doença cardiovascular e renal ao longo da vida, pelo que o acompanhamento clínico deve incluir monitorização regular da pressão arterial, avaliação cardiometabólica e aconselhamento sobre estilos de vida saudáveis (86).

6.3.4. Síndrome de HELLP

A síndrome de HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas) é considerada uma variante grave da pré-eclâmpsia, marcada por alterações hematológicas e hepáticas pronunciadas que colocam em risco a saúde da mãe e do feto. Habitualmente manifesta-se no terceiro trimestre da gravidez ou nas primeiras 48 horas pós-parto, embora possa manifestar-se em até 7 dias após o parto (93,94).

Em termos de epidemiologia, estima-se que a síndrome de HELLP ocorra em cerca de 0,5 a 0,8 em cada 1000 gestações, sendo mais frequente entre mulheres com pré-eclâmpsia grave. As taxas variam entre países e entre hospitais (95).

Do ponto de vista clínico, os sintomas são variáveis e muitas vezes inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico precoce. As mulheres podem apresentar dor no epigástrio ou no quadrante superior direito do abdómen, frequentemente associada a náuseas, vômitos e fadiga. Pode também ocorrer icterícia, aumento da circunferência abdominal, edema nas pernas, cefaleia e alterações visuais (93).

O exame físico pode revelar hipertensão com pressão arterial superior a 140/90 mmHg. Edema podal ou ascite podem igualmente estar presentes, refletindo a disfunção endotelial sistêmica característica da síndrome (93).

O diagnóstico deve apoiar-se em critérios laboratoriais que confirmem os três pilares da síndrome: hemólise microangiopática (com LDH elevado, bilirrubina aumentada ou esquizócitos em esfregaço sanguíneo), elevação de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase tipicamente superiores a 70 U/L) e trombocitopenia (inferior a $100 \times 10^9/L$). Em alguns casos incompletos ou parciais, apenas dois destes critérios estão presentes, mas ainda assim há risco acrescido de complicações maternas e fetais (93).

A fisiopatologia da síndrome de HELLP partilha os mecanismos centrais da pré-eclâmpsia, nomeadamente a placentação deficiente, a hipoxia placentária e a consequente libertação de mediadores antiangiogénicos e pró-inflamatórios que conduzem a disfunção endotelial materna. Contudo, nesta síndrome essa disfunção manifesta-se de forma mais marcada no

fígado e no sistema hematológico, resultando em hemólise microangiopática, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia. Esta especificidade explica o perfil laboratorial típico da síndrome e também as suas complicações características, como hematoma ou rotura hepática, coagulação intravascular disseminada e hemorragia grave, que se distinguem das manifestações predominantes na pré-eclâmpsia (93,94).

As complicações podem ser graves tanto para a mãe como para o feto. Entre as complicações maternas destacam-se a coagulação intravascular disseminada (CID), hematoma ou rotura hepática, insuficiência renal aguda, edema pulmonar ou cerebral, e risco aumentado de mortalidade. Para o feto, a síndrome, está associada a restrição de crescimento intrauterino, parto prematuro, trombocitopenia neonatal, síndrome do desconforto respiratório e aumento da mortalidade perinatal (93).

À semelhança do que acontece na pré-eclâmpsia, o tratamento definitivo da síndrome de HELLP é o parto, uma vez que a resolução clínica e laboratorial só ocorre após a remoção da placenta (96). A decisão sobre o momento e via de parto depende da gravidade do quadro materno, da idade gestacional e da viabilidade fetal. De um modo geral, recomenda-se o parto imediato após as 34 semanas ou qualquer idade gestacional se houver deterioração clínica materna ou fetal (96). Até esse momento, a prioridade é a estabilização materna, com controlo da pressão arterial, prevenção de convulsões com sulfato de magnésio e correção de coagulopatias, frequentemente em unidades diferenciadas de cuidados intensivos obstétricos (96,97).

A administração de corticosteroides com o objetivo de acelerar a maturidade pulmonar fetal é recomendada em gravidezes entre as 24 e as 34 semanas (96). No entanto, o uso de doses elevadas de corticoterapia com o objetivo de melhorar os parâmetros maternos como a trombocitopenia ou a elevação das enzimas hepáticas, não é recomendada pela OMS, uma vez que a evidência disponível é de baixa qualidade e não demonstra benefícios consistentes com desfechos clínicos relevantes (86). Revisões sistemáticas recentes sugerem que os corticosteroides podem aumentar transitoriamente a contagem plaquetária, mas não há evidência robusta de benefício em desfechos clínicos maiores, pelo que o seu uso deve ser ponderado caso a caso (98).

O prognóstico depende da rapidez de diagnóstico e de intervenção, bem como da idade gestacional no momento do parto. Embora a maioria das mulheres recupere totalmente após a resolução, existe risco de recorrência em gravidezes futuras. Por este motivo, o seguimento pós-parto deve incluir vigilância da pressão arterial, da função renal e hepática, e aconselhamento reprodutivo individualizado (93).

6.4. Doenças crónicas

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem impactar, de forma significativa, o tratamento de doenças crónicas pré-existentes. A gestão de patologias como diabetes, hipertensão arterial, asma ou doenças autoimunes exige uma abordagem terapêutica especializada, com o objetivo de otimizar o controlo da doença materna e minimizar os riscos para a mãe e para o feto.

Este capítulo foca-se na terapêutica farmacológica dessas patologias, explorando os desafios inerentes à escolha de medicamentos seguros e eficazes.

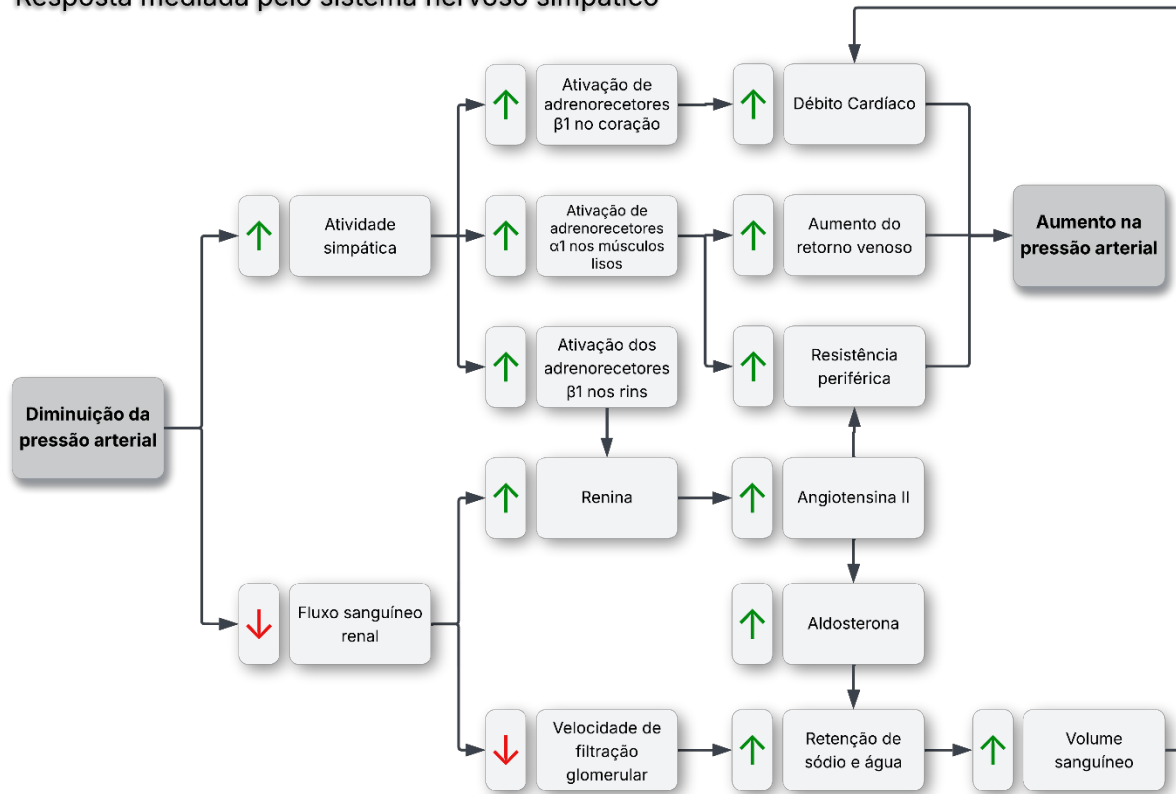
6.4.1. Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial (HTA) crónica é uma condição bastante desafiante na gestão da saúde materna durante a gravidez. É definida por uma pressão arterial (PA) sistólica ≥ 140 mmHg e/ou uma PA diastólica ≥ 90 mmHg, que está presente antes da conceção ou que é diagnosticada antes das 20 semanas de gestação. Tendo em consideração o risco acrescido de complicações associadas a este problema, é importante existir uma vigilância rigorosa. Para a mãe, pode levar a problemas como pré-eclâmpsia ou acidente vascular cerebral, enquanto que, para o bebé, o risco de restrição de crescimento intrauterino e de um parto prematuro é acrescido (99).

A regulação da pressão arterial envolve mecanismos complexos que integram respostas do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Quando ocorre uma diminuição da PA, há a ativação simpática com conseqüente estimulação de recetores adrenérgicos β_1 no coração e nos rins, e α_1 nos músculos lisos vasculares, promovendo o aumento do débito cardíaco, do retorno venoso e da resistência vascular periférica. Em paralelo, a redução da perfusão renal desencadeia a libertação de renina, que ativa a cascata

do sistema renina-angiotensina-aldosterona, culminando na produção de angiotensina II e aldosterona. Estes mediadores contribuem para a vasoconstrição, retenção de sódio e água e aumento do volume sanguíneo, restabelecendo a pressão arterial (Figura 6.10) (100).

Resposta mediada pelo sistema nervoso simpático



Resposta mediada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona

Figura 6.10. Resposta do sistema nervoso autónomo e do sistema renina-angiotensina-aldosterona à diminuição da pressão arterial. *Adaptado de* (100).

O início da terapêutica farmacológica deve ser ponderado quando a PA sistólica atinge ou ultrapassa os 160 mmHg ou 110 mmHg para a PA diastólica em repetidas medições (101). O objetivo do tratamento é alcançar valores de PA sistólica entre 120 e 159 mmHg e de PA diastólica entre 80 e 109 mmHg (101). Este intervalo permite controlar os riscos maternos da HTA sem comprometer a perfusão placentária, que é essencial para o desenvolvimento do feto (101).

No tratamento da HTA crónica durante a gravidez, é fundamental optar por fármacos que garantam simultaneamente a segurança materna e fetal. O labetalol, frequentemente recomendado como primeira linha, atua como antagonista dos recetores adrenérgicos α_1 , β_1

e β_2 . O efeito bloqueador α_1 contribui para a vasodilatação e consequente redução da pressão arterial, enquanto as propriedades bloqueadoras β_1 e β_2 exercem efeitos depressores a nível cardíaco e previnem a taquicardia reflexa, observada com a maioria dos antagonistas α (102,103). Pode ser administrado duas vezes por dia, até um máximo de 2400 mg diários, sendo habitualmente bem tolerado, desde que a grávida não apresente condições como asma, doença cardíaca estrutural, bradicardia ou bloqueios cardíacos (101). Bateman *et al.* (2018), num estudo de coorte internacional que incluiu 18 477 grávidas com diagnóstico de hipertensão, avaliaram a exposição a bloqueadores β durante a gravidez e não observaram aumento significativo do risco de malformações congénitas graves, reforçando a segurança destes fármacos neste contexto (104).

A nifedipina de libertação prolongada constitui também uma das opções recomendadas. Pertence à classe dos bloqueadores dos canais de cálcio, atuando por inibição da entrada de cálcio nas células do músculo liso vascular, o que promove relaxamento do mesmo e vasodilatação. Desta forma, contribui para a redução da resistência vascular periférica e da pressão arterial, sem efeitos significativos na frequência cardíaca (102,103). Pode ser utilizada até 120 mg por dia, devendo ser evitada em mulheres com tendência para taquicardia (101). Shen *et al.* (2019) compararam nifedipina de libertação prolongada *versus* nifedipina de ação imediata em 300 mulheres com hipertensão induzida na gravidez, e verificaram que o grupo de libertação prolongada teve um controlo mais estável da pressão arterial, maior proporção de partos em idade gestacional completa e melhores resultados neonatais, sem aumento significativo de efeitos adversos materno-fetais, o que reforça o seu perfil de segurança (105).

A metildopa, embora progressivamente menos utilizada, mantém relevância como alternativa terapêutica na gravidez em doentes intolerantes ou resistentes a outros anti-hipertensivos. É um pró-fármaco convertido em α -metilnoradrenalina, que atua como agonista dos recetores α_2 no tronco encefálico. A sua ativação reduz a libertação de noradrenalina a nível das terminações simpáticas periféricas, levando a uma diminuição do tónus vasomotor e da resistência vascular sistémica, o que provoca um efeito hipotensor (106). Pode ser administrada duas a três vezes ao dia até 3000 mg diários. Apesar do seu historial favorável de segurança fetal, a metildopa está associada a efeitos adversos como sonolência, fadiga, sintomas depressivos e alterações hepáticas, o que restringe a sua utilização a situações específicas (103). Hoeltzenbein *et al.* (2017) conduziram um estudo de

coorte que incluiu 261 gestações expostas a metildopa no primeiro trimestre em comparação com 526 gestações sem hipertensão crónica e não encontraram aumento no risco de malformações congénitas. Observou-se uma maior incidência de parto prematuro e peso neonatal inferior no grupo exposto ao fármaco, resultados interpretados como possivelmente relacionados com a doença materna subjacente, não tendo sido identificada teratogenicidade do fármaco (107).

A hidralazina atua através de um mecanismo distinto: é um vasodilatador direto com ação predominantemente arteriolar, reduzindo assim a resistência vascular periférica. Clinicamente, a hidralazina é utilizada em crises hipertensivas na gravidez e como opção quando é necessário um vasodilatador arteriolar. Pode apresentar efeitos adversos como cefaleia, náusea, rubor e palpitações (102,103,108).

Por sua vez, a hidroclorotiazida, um diurético tiazídico, atua através da redução do volume plasmático. Apesar de não haver evidência de malformações, o seu uso no contexto da gravidez é reservado para casos específicos, devido ao risco potencial de desequilíbrios eletrolíticos e hipovolemia. A dose recomendada nestes casos é de 12,5 a 25 mg por dia. (101,108).

É importante salientar que alguns grupos de medicamentos estão contraindicados na gravidez, devido ao risco significativo de efeitos adversos fetais. A inibição do sistema renina-angiotensina fetal está associada a um quadro conhecido como fetopatia, que inclui oligodrâmnio, restrição do crescimento intrauterino, hipoplasia calvária, displasia renal e morte. Assim sendo, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) estão contraindicados na gestação (103).

Harewood *et al.* (1994) num estudo prospetivo, controlado por placebo em babuínos, demonstraram que a administração crónica de enalapril, desde antes da conceção até durante a gestação, resultou numa incidência significativamente superior de morte fetal e restrição do crescimento intrauterino nos fetos expostos ao fármaco, em comparação com o grupo placebo (109). Apesar de não terem sido observadas malformações externas aparentes, o estudo evidencia efeitos fetotóxicos graves associados à inibição da enzima de conversão de angiotensina em primatas (109). Além disso, Cooper *et al.* (2006), num estudo de coorte que incluiu 209 recém-nascidos expostos a IECA no primeiro trimestre reportaram aumento do

risco de malformações congénitas quando comparados com bebés não expostos a tratamento anti-hipertensor (110). Estes resultados foram posteriormente alvo de debate, tendo sido sugerido que parte da associação poderia refletir a hipertensão materna subjacente. Ainda assim, o estudo permanece como evidência de que a exposição a IECA durante o primeiro trimestre não pode ser considerada segura (110).

No que respeita aos ARA, Sánchez *et al.* (2008) estudaram ratos fêmea tratados com losartan durante a gestação e observaram malformações renais nos fetos, incluindo glomérulos renais com estrutura alterada e menor número de glomérulos desenvolvidos. Estes resultados demonstram que a inibição dos recetores da angiotensina II compromete diretamente a organogénese renal, reforçando as contra-indicações desta classe durante a gravidez (111).

6.4.2. Diabetes Mellitus

A diabetes *mellitus* pré-existente na gravidez pode manifestar-se como tipo 1 ou tipo 2. A diabetes tipo 1 resulta da destruição autoimune das células β pancreáticas, implicando insulino-terapia desde o diagnóstico. Por sua vez, a diabetes tipo 2 caracteriza-se por resistência insulínica e défice relativo de secreção pancreática, geralmente associada a excesso de peso e outras comorbilidades metabólicas, tendo uma abordagem terapêutica mais diversificada (81).

A diabetes de um modo geral, representa uma comorbilidade bastante relevante na gravidez, visto que a hiperglicemia está associada a maior risco para a mãe e para o feto (112). Estima-se que a prevalência desta condição tem vindo a aumentar, sendo que no período entre 1990 e 2020 terá duplicado de 0,5% para 1% (113). O aumento progressivo da idade materna e da prevalência da obesidade na população em idade fértil serão fatores que contribuem para este aumento. Concretamente em Portugal, este aumento também é visível. Na Tabela 6.3 está representado o número de partos de mulheres com diabetes prévia à gravidez em hospitais do SNS, em Portugal.

Tabela 6.3. Diabetes prévia à gravidez em mulheres com parto em hospitais do SNS em Portugal. *Adaptado de (75).*

	2017	2018	2019	2020	2021
Casos de DM1 prévia à gravidez	89	75	100	104	119
Casos de DM2 prévia à gravidez	54	56	60	80	101
Outros casos de diabetes prévia	24	14	16	11	11
Casos totais de diabetes prévia à gravidez	167	145	176	195	231

Abreviaturas: DM1 – Diabetes *mellitus* do tipo 1; DM2 – Diabetes *mellitus* do tipo 2

O aconselhamento pré-concepcional é de extrema importância uma vez que visa atingir níveis de glicose o mais próximos possível do normal para que a gravidez decorra em segurança. Idealmente, os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) deverão situar-se abaixo dos 6,5% (114). Valores elevados de glicose durante a gestação poderão aumentar o risco de desenvolvimento de pré-eclampsia, agravamento da retinopatia, aborto espontâneo, parto prematuro e malformações congénitas (115).

O objetivo da terapêutica desta patologia é manter os níveis de glicémia controlados, pelo que, é de grande importância monitorizar estes valores frequentemente. Neste contexto, poderá ser vantajoso o uso de sistemas de monitorização contínua de glicose (115). As metas de glicémia recomendadas pela *American Diabetes Association* (ADA) encontram-se representadas na tabela 6.4.

Tabela 6.4. Objetivo de valores de glicémia em gestações associadas à diabetes. *Adaptado de (114).*

Medição da glicose	Objetivo		
	DM tipo 1 ou tipo 2	DMG tratada com insulina	DMG não tratada com insulina
Glicose em jejum	70 - 95 mg/dL	70 – 95 mg/dL	< 95 mg/dL
Glicose pós-prandial de 1 hora	110 – 140 mg/dL	110 – 140 mg/dL	< 140 mg/dL
Glicose pós-prandial de 2 horas	100 – 120 mg/dL	100 – 120 mg/dL	< 120 mg/dL

Abreviaturas: DM – Diabetes *mellitus*; DMG – Diabetes *mellitus* gestacional

Durante a gestação, a resistência insulínica aumenta progressivamente, sobretudo no segundo e terceiro trimestres, exigindo ajustes frequentes da terapêutica. Na prática clínica isto traduz-se por variações significativas nas necessidades de insulina: normalmente as doses diminuem no primeiro trimestre, aumentam progressivamente durante o segundo e terceiro trimestres (por aumento de resistência) e decrescem novamente após o parto. Por este motivo, é necessário reavaliar as doses de insulina ao longo da gravidez (76,81).

A terapêutica em grávidas com diabetes pré-existente deve ser avaliada de acordo com as especificidades de cada mulher, podendo variar de caso para caso. A insulina é o tratamento de eleição, uma vez que não atravessa a placenta em quantidades clinicamente significativas, garantindo eficácia no controlo glicémico sem risco direto para o feto (114). Diferentes formulações têm sido avaliadas quanto à segurança, sendo atualmente aceites várias opções tanto para controlo basal como prandial. A insulina neutra com protamina *Hagedorn* (NPH) mantém um perfil seguro, mas os análogos de ação prolongada, como a insulina detemir, são igualmente considerados adequados. Para o controlo pós-prandial, os análogos de ação rápida como a insulina lispro e a insulina aspártico, são preferidos em relação à insulina regular, por proporcionarem melhor perfil farmacocinético e menor risco de hipoglicemia (81). O Quadro 6.3 resume a evidência sobre a segurança das diferentes insulinas na gravidez, conforme descrito na literatura recente.

Quadro 6.3. Segurança da insulina na gravidez. *Adaptado de (81).*

Intervalo de ação	Tipo de insulina	Segurança na gravidez
Insulina de ação rápida	Insulina aspártico	Categoria B
	Insulina lispro	Categoria B
	Insulina glulisina	Categoria C
	Insulina regular	Categoria C
Insulina de ação intermédia	Insulina neutra com protamina	Categoria B
	Hagedorn (NPH)	
Insulina de ação longa	Insulina glargina	Categoria C
	Insulina detemir	Categoria B
	Insulina degludec	Categoria C

Nota: Conforme foi referido no início do capítulo 5, as categorias inicialmente definidas pela FDA já não são o modelo utilizado atualmente, no entanto, estão representadas nesta tabela como referência, de modo a facilitar a comparação entre tipos de insulina.

De um modo geral, o tratamento com análogos de insulina e metformina não deve ser interrompido abruptamente, uma vez que isso poderá levar a um desequilíbrio dos valores glicémicos. Em mulheres com diabetes tipo 2, a continuação da terapêutica com metformina é viável, sendo frequentemente necessário a complementação com insulina. É importante existir um seguimento da grávida por profissionais qualificados, durante todo este período (116). A administração de ácido acetilsalicílico em baixa dose (100 a 150 mg por dia) a partir das 12 semanas pode ser recomendada como medida preventiva da pré-eclâmpsia em grávidas com diabetes (114).

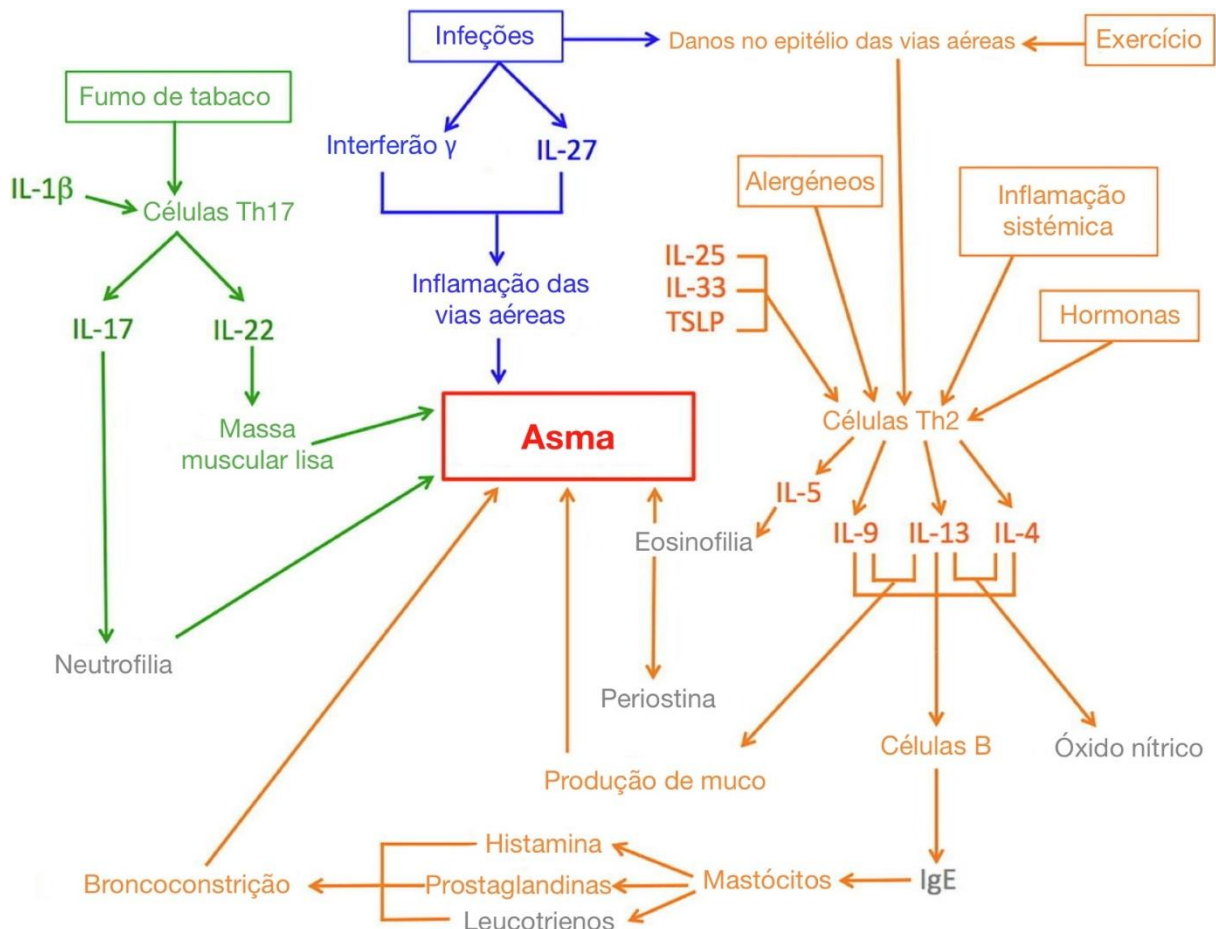
Existem classes de fármacos antidiabéticos cuja utilização não é recomendada durante a gravidez, pelo que a sua utilização deve ser descontinuada durante este período. Entre estas estão agonistas dos recetores do péptido semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), inibidores dos cotransportadores de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4) e sulfonilureias, uma vez que apresentam potencial risco para o feto (116).

Assim, a abordagem terapêutica da diabetes pré-existente deve combinar aconselhamento pré-concepcional, monitorização glicémica regular, insulino-terapia adaptada às necessidades dinâmicas da gestação, utilização criteriosa da metformina em casos selecionados, prevenção da pré-eclâmpsia com ácido acetilsalicílico e suspensão de terapêuticas contra-indicadas.

6.4.3. Asma

A asma é a doença crónica mais comum na gravidez e ocorre em 8-13% das mulheres grávidas à escala mundial (117). Trata-se de uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, marcada por obstrução do fluxo aéreo e hiperresponsividade brônquica. Com a evolução da doença, podem ocorrer alterações estruturais como aumento da espessura da parede das vias aéreas, hiperplasia da musculatura lisa brônquica, espessamento da camada da lâmina reticular da membrana basal, aumento da deposição de matriz extracelular e aumento das glândulas submucosas (118). Como ilustrado na Figura 6.11, diferentes fatores desencadeantes, como infeções respiratórias, alérgenos, tabaco, exercício, alterações hormonais ou inflamação sistémica, ativam células T *helper*, como Th2 e Th17. Este processo leva à produção de citocinas, imunoglobulina E (IgE) e mediadores inflamatórios, responsáveis

por fenómenos como edema da mucosa, hipersecreção de muco e broncoconstrição, resultando em sintomas típicos da doença como dispneia, pieira e tosse (119,120).



Abreviaturas: IL – Interleucina; Th – Linfócitos T *helper*; TSLP – Linfopietina estromal *tímica*; IgE – Imunoglobulina E.

Figura 6.11. Fisiopatologia subjacente à asma. *Adaptado de* (120).

Durante a gravidez, estas alterações inflamatórias podem ser moduladas por fatores hormonais e imunológicos da própria gestação. O aumento do cortisol livre pode exercer efeito anti-inflamatório, enquanto a progesterona tanto pode melhorar a função respiratória, por broncodilatação e relaxamento da musculatura lisa, como contribuir para o agravamento da doença através de alterações nos recetores adrenérgicos β_2 e inflamação das vias aéreas (121). Assim, o curso da asma é variável: cerca de um terço das mulheres melhora, um terço mantém-se estável e um terço pode agravar, sobretudo em mulheres com asma moderada ou grave pré-existente (117).

A importância de manter um bom controlo da asma na gestação não pode ser subestimada. Exacerbações graves como hipoxia materna estão associadas a desfechos adversos como parto prematuro, baixo peso ao nascer, maior necessidade de internamento neonatal e risco acrescido de pré-eclâmpsia (122). Por este motivo, sociedades científicas defendem que a prioridade é manter a terapêutica eficaz no controlo, evitando a suspensão dos fármacos por receio infundado de efeitos adversos, uma vez que os riscos de descompensação superam os potenciais efeitos indesejáveis dos medicamentos (123).

O tratamento farmacológico da asma na gravidez segue, na maioria dos casos, os mesmos princípios aplicados fora da gravidez, com especial atenção à segurança materno-fetal. Os agonistas adrenérgicos β_2 de curta duração, como o salbutamol, continuam a ser a terapêutica de primeira linha para o alívio imediato dos sintomas e exacerbações. A sua utilização episódica, em doses adequadas, é considerada segura durante toda a gestação, não estando associada a efeitos adversos significativos no feto (124,125). Martel *et al.* (2007), num estudo de coorte que incluiu 3505 mulheres com asma (4593 gravidezes) constataram que o uso destes fármacos durante a gestação está associado a uma redução do risco de hipertensão induzida pela gravidez sugerindo não apenas segurança, mas um possível efeito protetor. Os autores sugerem que este efeito pode estar relacionado com a ação farmacológica sistémica da parte da fração inalada do fármaco, uma vez que os recetores β_2 presentes no músculo liso vascular exercem efeito vasodilatador, capaz de diminuir a pressão arterial diastólica. Esta redução pode, por sua vez, desencadear taquicardia compensatória (126).

Para controlo da inflamação brônquica, os corticosteroides inalatórios são os fármacos de eleição. Entre eles, a budesonida destaca-se por apresentar dados de segurança mais robustos em grávidas, sendo recomendada como opção preferencial (124). A sua utilização reduz significativamente o risco de exacerbações e de complicações perinatais associadas ao mau controlo da doença. Silverman *et al.* (2005) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego no qual foram analisadas 313 mulheres grávidas com asma persistente ligeira a moderada. A utilização de budesonida por inalação em baixa dose (400 $\mu\text{g}/\text{dia}$) resultou em 81% de nascimentos saudáveis no grupo tratado *versus* 77% no grupo placebo, sem aumento significativo de malformações congénitas graves ou efeitos adversos maternos sérios, confirmando o seu perfil de segurança durante a gravidez (127). Em consonância, Norjavaara e Verdier (2003) conduziram um estudo de coorte populacional com 2968 gravidezes expostas

a budesonida por inalação no primeiro trimestre e não encontraram diferenças clinicamente relevantes nos desfechos obstétricos quando comparadas com grávidas asmáticas sem tratamento ou mães sem asma, reforçando a escolha da budesonida como corticosteroide inalatório preferencial neste contexto (128). Contudo, outros corticosteróides inalatórios como a fluticasona e a beclometasona, também têm demonstrado perfis de segurança aceitáveis, pelo que não se justifica substituir um fármaco previamente eficaz numa grávida bem controlada (124,125). Num estudo de coorte baseado em registos médicos no Reino Unido, Charlton *et al.* (2015) compararam 5 362 gravidezes expostas a proprionato de fluticasona no primeiro trimestre com gravidezes expostas a outros corticosteroides inalatórios e não identificaram aumento do risco de malformações congénitas (129).

Nas situações em que a asma não é controlada apenas com corticosteroides inalatórios, pode ser necessário recorrer à sua associação com agonistas adrenérgicos β_2 de longa duração. O formoterol, em combinação com corticosteroides inalatórios, é o agente com mais experiência acumulada e é considerado seguro quando usado em formulações combinadas aprovadas (124,125).

O uso de corticosteroides de administração por via oral deve ser reservado ao tratamento de exacerbações agudas ou situações de difícil controlo, uma vez que a exposição sistémica pode associar-se a maior risco de parto prematuro, malformações ou baixo peso ao nascer. No entanto, a hipoxemia materna não controlada acarreta riscos bem mais significativos, pelo que a decisão deve sempre ponderar os benefícios materno-fetais (124).

Relativamente a outras classes, como os antagonistas dos recetores dos leucotrienos, os dados sobre segurança na gravidez ainda são limitados, razão pela qual não são considerados terapêutica de primeira linha, podendo ser utilizados apenas nos casos selecionados em que os benefícios superem os riscos (124).

6.4.4. Epilepsia

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais frequentes em mulheres em idade fértil, afetando cerca de 0,3 a 0,8% das gestações (130). É caracterizada por uma predisposição para gerar crises epiléticas, resultante de uma disfunção na atividade cerebral. Do ponto de vista fisiopatológico, as crises epiléticas surgem de um desequilíbrio entre mecanismos excitatórios

e inibitórios no córtex cerebral. Estas alterações culminam em disparos neuronais síncronos e anómalos, que se manifestam clinicamente como crises de diferentes tipos consoante a área cortical envolvida (131).

A gestão desta condição durante a gravidez constitui um desafio clínico, dado que o controlo insuficiente das crises convulsivas pode ter consequências graves tanto para a mãe como para o feto, incluindo traumatismos, hipoxia, parto prematuro e maior risco de morte materna e perinatal. Por outro lado, muitos fármacos antiepiléticos estão associados a potenciais efeitos adversos teratogénicos, pelo que o equilíbrio entre eficácia terapêutica e segurança fetal é fundamental (130).

As recomendações internacionais salientam a importância do planeamento pré-concepcional, do uso preferencial de monoterapia na dose eficaz mais baixa possível, da suplementação com ácido fólico durante a gravidez e da monitorização clínica e laboratorial próxima ao longo da gestação (132,133).

Do ponto de vista farmacológico, os fármacos antiepiléticos atuam através de diferentes mecanismos que procuram restaurar o equilíbrio entre excitação e inibição neuronal. De forma geral, estes mecanismos incluem o bloqueio dos canais de sódio e de cálcio dependentes de voltagem, reduzindo a excitabilidade neuronal, o aumento da atividade inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) e a inibição da transmissão excitatória mediada pelo glutamato (131). A diversidade de mecanismos de ação explica as diferenças de eficácia clínica e de perfil de segurança entre os vários fármacos disponíveis, aspetos particularmente relevantes no contexto da gravidez.

Na escolha da terapêutica deve privilegiar-se o equilíbrio entre o controlo eficaz das crises e a minimização dos riscos para o feto. Atualmente, a lamotrigina e o levetiracetam são frequentemente considerados fármacos de primeira linha, pelo seu perfil de segurança relativamente favorável e menor risco de malformações congénitas quando comparados com outras opções. Em contrapartida, o valproato associa-se a um risco significativamente mais elevado de malformações e défices do neurodesenvolvimento, sendo desaconselhado durante a gestação. A carbamazepina e a fenitoína apresentam também um risco acrescido, embora inferior ao do valproato, pelo que a sua utilização deve ser cuidadosamente ponderada (130,132).

O estudo internacional, conduzido por Tomson *et al.* (2018), avaliou mais de 7000 gravidezes expostas a oito fármacos antiepiléticos em monoterapia, analisando especificamente o impacto da dose utilizada no momento da concepção. Os autores confirmaram que o risco de malformações congénitas major varia de forma significativa em função da dose administrada para lamotrigina, carbamazepina, valproato e fenobarbital. Mesmo em doses baixas, o valproato manteve-se associado a um risco significativamente mais elevado em comparação com a maioria das outras opções terapêuticas, exceto quando comparado com doses elevadas de carbamazepina e lamotrigina. O menor risco foi observado com lamotrigina em baixa dose. Relativamente ao levetiracetam e à oxcarbamazepina, o risco de malformações não demonstrou dependência da dose e foi globalmente comparável ao da lamotrigina em baixa dose. Já para fenitoína e topiramato, não foi identificada dependência da dose, mas as conclusões são limitadas pelo número reduzido de exposições. Estes resultados tiveram grande impacto na prática clínica, reforçando a necessidade de evitar valproato sempre que possível e privilegiar alternativas mais seguras, como a lamotrigina e o levetiracetam (134).

As alterações fisiológicas próprias da gestação têm impacto direto no perfil farmacocinético dos fármacos antiepiléticos, exigindo uma vigilância terapêutica estreita. O aumento do volume plasmático e da taxa de filtração glomerular acelera a excreção renal de alguns fármacos, enquanto a maior atividade de enzimas hepáticas potencia o seu metabolismo. Estas mudanças traduzem-se em níveis séricos mais baixos de determinados anticonvulsivantes, como ilustra a Figura 6.12, aumentando o risco de perda de eficácia clínica e de crises convulsivas (130,132).

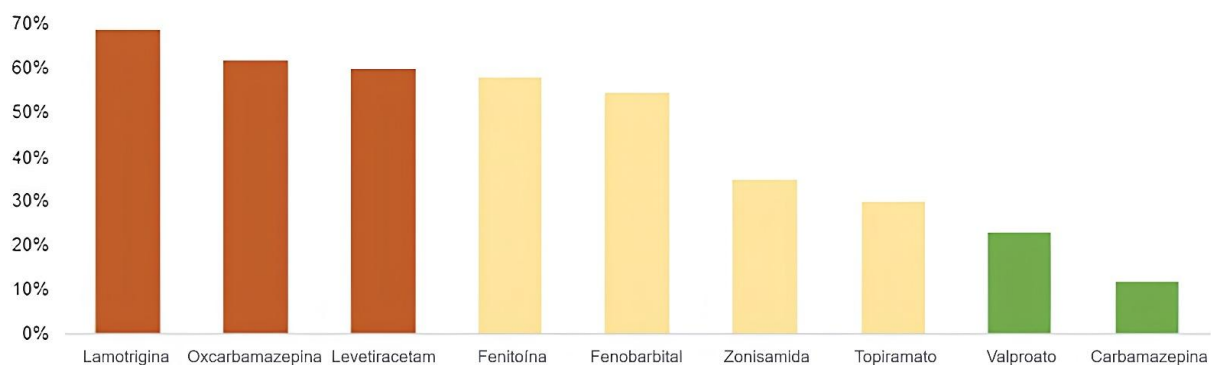


Figura 6.12. Projeção da diminuição das concentrações de fármacos anticonvulsivantes durante a gravidez se não existir nenhuma alteração de dose. *Adaptado de* (130).

Após o parto, com o retorno progressivo dos parâmetros fisiológicos ao normal, as concentrações séricas destes fármacos podem aumentar rapidamente, havendo risco de toxicidade caso as doses não sejam reajustadas de forma adequada (132). Por este motivo, recomenda-se a monitorização regular dos níveis plasmáticos de anticonvulsivantes ao longo da gestação, com especial atenção no segundo e terceiro trimestres, período em que as alterações farmacocinéticas são mais pronunciadas. Este acompanhamento permite ajustar as doses individualmente, garantindo simultaneamente eficácia terapêutica e segurança materno-fetal (132).

7. Conclusão

A gravidez representa um período de profundas alterações fisiológicas, anatómicas e farmacocinéticas, que têm repercussões significativas na abordagem terapêutica de afeções ligeiras, doenças agudas e crónicas. A escolha de fármacos neste contexto exige uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício, considerando não apenas a eficácia no controlo da doença materna, mas também os potenciais efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal.

A pesquisa realizada permitiu evidenciar que, em afeções ligeiras como náuseas, obstipação ou pirose, deve privilegiar-se uma abordagem inicial não farmacológica, reservando o uso de fármacos para situações em que os sintomas comprometem de forma relevante a qualidade de vida. Em doenças crónicas como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, asma ou epilepsia, torna-se essencial assegurar terapias eficazes e seguras, selecionando as classes farmacológicas com melhor perfil de segurança na gravidez, como o labetalol na hipertensão, a insulina e a metformina na diabetes, os corticosteroides inalatórios e os agonistas adrenérgicos β_2 de curta duração na asma e a lamotrigina e o levetiracetam na epilepsia.

A prevenção assume, neste contexto, um papel determinante. O planeamento pré-concepcional, a suplementação adequada com micronutrientes como ácido fólico, ferro, cálcio, iodo e vitamina D, bem como a vigilância clínica precoce e regular, constituem medidas fundamentais para reduzir complicações maternas e fetais e otimizar os resultados da gravidez. Além disso, a educação para a saúde e o acompanhamento multiprofissional permitem capacitar as grávidas para uma gestão mais informada e segura da sua condição.

Apesar dos avanços no conhecimento e na prática clínica, persistem lacunas importantes na evidência científica, uma vez que os ensaios clínicos controlados durante a gestação são limitados por considerações éticas. A investigação continua a basear-se maioritariamente em estudos observacionais e registos.

Em suma, a terapêutica farmacológica na gravidez exige uma abordagem individualizada e sustentada em evidência científica atualizada. Para além do tratamento, a prevenção e a educação em saúde emergem como pilares essenciais na proteção da mãe e do feto. Neste processo, o farmacêutico, em articulação com outros profissionais de saúde, assume um papel central, promovendo o uso racional e seguro dos medicamentos, acompanhando a grávida ao longo da gestação e contribuindo para uma experiência de gravidez mais segura e positiva.

8. Referências bibliográficas

1. Chaphekar N, Dodeja P, Shaik IH, Caritis S, Venkataramanan R. Maternal-fetal pharmacology of drugs: a review of current status of the application of physiologically based pharmacokinetic models. *Front Pediatr*. **2021**; 9:733823.
2. Pinheiro EA, Stika CS. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. *Semin Perinatol*. **2020**;44(3):151221.
3. Kennedy D, Batagol R. Drug safety in pregnancy. *Aust Prescr*. **2025**;48(1):5–9.
4. Blehar MC, Spong C, Grady C, Goldkind SF, Sahin L, Clayton JA. Enrolling Pregnant Women: Issues in Clinical Research. *Womens Health Issues*. **2013**;23(1):39–45.
5. Weld ED, Bailey TC, Waitt C. Ethical issues in therapeutic use and research in pregnant and breastfeeding women. *Br J Clin Pharmacol*. **2022**;88(1):7–21.
6. Shields KE, Lyerly AD. Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol*. **2013**;122(5):1077–81.
7. Food and Drug Administration. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials: Guidance for Industry. Silver Spring: FDA; **2018**. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Pregnant-Women--Scientific-and-Ethical-Considerations-for-Inclusion-in-Clinical-Trials.pdf> [consulta em setembro de 2025]
8. Alwan S, Grant KS. Maternal Medication Use in Pregnancy: A Narrative Review on Assessing and Communicating the “Risk” of Birth Defects to the Patient. *Pharmacoepidemiology*. **2024**;3(4):336–49.
9. Tan L, Huang D, Ge H, Fan R, Wei X, Feng X, *et al*. Safety assessment of drugs in pregnancy: An update of pharmacological models. *Placenta*. **2025**; S0143-4004(25)00214-0
10. Schmidt A, Morales-Prieto DM, Pastuschek J, Fröhlich K, Markert UR. Only humans have human placentas: molecular differences between mice and humans. *J Reprod Immunol*. **2015**;108:65–71.
11. Chandra M, Paray AA. Natural Physiological Changes During Pregnancy. *Yale J Biol Med*. **2024**;97(1):85–92.
12. Barbour LA, Shao J, Qiao L, Pulawa LK, Jensen DR, Bartke A, *et al*. Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol*. **2002**;186(3):512–7.
13. Stern C, Schwarz S, Moser G, Cvitic S, Jantscher-Krenn E, Gauster M, *et al*. Placental Endocrine Activity: Adaptation and Disruption of Maternal Glucose Metabolism in Pregnancy and the Influence of Fetal Sex. *Int J Mol Sci*. **2021**;22(23):12722.

14. You X, Liu J, Xu C, Liu W, Zhu X, Li Y, *et al.* Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) Promotes Inflammation in Human Pregnant Myometrium: The Evidence of CRH Initiating Parturition? *J Clin Endocrinol Metab.* **2014**;99(2):199–208.
15. Flores-Espinosa P, Méndez I, Irlles C, Olmos-Ortiz A, Helguera-Repetto C, Mancilla-Herrera I, *et al.* Immunomodulatory role of decidual prolactin on the human fetal membranes and placenta. *Front Immunol.* **2023**;14:1212736.
16. Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **2011**;301(2):267–75.
17. Eke AC. An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* **2021**;33(5):581–98.
18. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation.* **2014**;130(12):1003–8.
19. Koren G, Pariente G. Pregnancy- Associated Changes in Pharmacokinetics and their Clinical Implications. *Pharm Res.* **2018**;35(3):61.
20. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet.* **2005**;44(10):989–1008.
21. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* **2014**;5:65.
22. Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther.* **2016**;100(1):53–62.
23. Carlson JA, Mann HJ, Canafax DM. Effect of pH on disintegration and dissolution of ketoconazole tablets. *Am J Hosp Pharm.* **1983**;40(8):1334–6.
24. Brookhuis SAM, Allegaert K, Hanff LM, Lub-de Hooge MN, Dallmann A, Mian P. Modelling Tools to Characterize Acetaminophen Pharmacokinetics in the Pregnant Population. *Pharmaceutics.* **2021**;13(8):1302.
25. Abduljalil K, Furness P, Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Soltani H. Anatomical, physiological and metabolic changes with gestational age during normal pregnancy: a database for parameters required in physiologically based pharmacokinetic modelling. *Clin Pharmacokinet.* **2012**;51(6):365–96.
26. Hebert MF, Zheng S, Hays K, Shen DD, Davis CL, Umans JG, *et al.* Interpreting Tacrolimus Concentrations During Pregnancy and Postpartum. *Transplantation.* **2013**;95(7):908–15.
27. Eke AC, Gebreyohannes RD, Fernandes MFS, Pillai VC. Physiologic Changes During Pregnancy and Impact on Small-Molecule Drugs, Biologic (Monoclonal Antibody) Disposition, and Response. *J Clin Pharmacol.* **2023**;63(Suppl 1):34–50.

28. Hudson RE, Metz TD, Ward RM, McKnite AM, Enioutina EY, Sherwin CM, *et al.* Drug exposure during pregnancy: Current understanding and approaches to measure maternal-fetal drug exposure. *Front Pharmacol.* **2023**;14:1111601.
29. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human: clinically oriented embryology. 9. ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; **2013**. 540 p.
30. Fidanci I. Prescribing Drugs to Pregnant Women in Primary Healthcare. *Genel Tip Derg.* **2024**;34(1):144–6.
31. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Tratamiento de los trastornos comunes durante el embarazo. *Bol Ter Andal.* **2022**;37(2):11-20.
32. Pernia S, DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *Pharm Ther.* **2016**;41(11):713–5.
33. Food and Drug Administration (FDA). Content and format of labelling for human prescription drug and biological products: requirements for pregnancy and lactation labelling (Final Rule). *Fed. Regist.* **2014**; 79(233):72063-103.
34. World Health Organization. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva: WHO; **2012**.
35. Teresa Cabeças. Aconselhamento na Gravidez: Cuidados Gerais. Ordem dos Farmacêuticos. **2025**. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_cuidados_no_periodo_pre_natal_40045817667e3f6ec00112.pdf [consulta em setembro de 2025]
36. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* **2018**;2018(10):CD001059.
37. World Health Organization. Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. Geneva:WHO; **2013**. Disponível em: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/af564486-d5ce-4b3f-adaf-8ee5ca0e70ca/content> [consulta em setembro de 2025]
38. Tuncalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA, Barreix M, Peña-Rosas JP, Bucagu M, *et al.* WHO recommendations on antenatal nutrition: an update on multiple micronutrient supplements. *BMJ Glob Health.* **2020**;5(7):003375.
39. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO; **2016**. 152 p. Disponível em: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/9dccde13-3593-4a22-9237-61abe5a3c6b7/content> [consulta em setembro de 2025]

40. World Health Organization. Guideline: Vitamin A supplementation in pregnant women. Geneva: WHO; 2011. Disponível em: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/d4cc06ae-d9e1-45fb-bb45-ff8d767a0acf/content> [consulta em setembro de 2025]
41. Amegah AK, Klevor MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS ONE*. 2017;12(3):0173605.
42. World Health Organization. Guideline: Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Geneva: WHO; 2014. Disponível em: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/3104279e-eed2-434a-840a-cda682a42947/content> [consulta em setembro de 2025]
43. Jayawardena R, Majeed S, Sooriyaarachchi P, Abeywarne U, Ranaweera P. The effects of pyridoxine (vitamin B6) supplementation in nausea and vomiting during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(4):1075–84.
44. Ding M, Leach M, Bradley H. The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Women Birth*. 2013;26(1):26-30.
45. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R aroon. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(3):881–4.
46. Koren G, Clark S, Hankins GDV, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, *et al*. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15(1):59.
47. Sun L, Xi Y, Wen X, Zou W. Use of metoclopramide in the first trimester and risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(9):0257584.
48. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in Pregnancy and Risk of Major Congenital Malformations and Fetal Death. *JAMA*. 2013;310(15):1601–11.
49. Picot C, Berard A, Grenet G, Ripoche E, Cucherat M, Cottin J. Risk of malformation after ondansetron in pregnancy: An updated systematic review and meta-analysis. *Birth Defects Res*. 2020;112(13):996–1013.
50. Ali RAR, Hassan J, Egan LJ. Review of recent evidence on the management of heartburn in pregnant and breastfeeding women. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):219.
51. Dağlı Ü, Kalkan İH. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl 1):53–6.

52. Infarmed. Suspensão da AIM de medicamentos contendo ranitidina. Lisboa: Infarmed; **2021**. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/4183412/Suspens%C3%A3o+da+AIM+de+medicamentos+contendo+ranitidina> [consulta em setembro de 2025]
53. Li CM, Zhernakova A, Engstrand L, Wijmenga C, Brusselaers N. Systematic review with meta-analysis: the risks of proton pump inhibitors during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. **2020**;51(4):410–20.
54. Mahadevan U, Kane S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Use of Gastrointestinal Medications in Pregnancy. *Gastroenterology*. **2006**;131(1):283–311.
55. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van Tonningen MR, Clementi M, *et al*. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. **2005**;21(3):269–75.
56. Pasternak B, Hviid A. Use of Proton-Pump Inhibitors in Early Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med*. **2010**;363(22):2114–23.
57. Rungsiprakarn P, Laopaiboon M, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Pratt JJ. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. **2015**;2015(9):CD011448.
58. Li H, Zhang P, Xue Y. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical study. *Ann Palliat Med*. **2020**;9(6):3785-3792.
59. Ács N, Bánhidly F, Puhó EH, Czeizel AE. Senna treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: A population-based case–control study. *Reprod Toxicol*. **2009**;28(1):100–4.
60. Cunningham FG, editor. Williams obstetrics. 24th edition. New York: McGraw-Hill Medical; **2014**. 1376 p.
61. Casagrande D, Gugala Z, Clark SM, Lindsey RW. Low Back Pain and Pelvic Girdle Pain in Pregnancy. *J Am Acad Orthop Surg*. **2015**;23(9):539–49.
62. Food and Drugs Administration. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. Silver Spring: FDA; **2020**. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/142967/download> [consulta em setembro de 2025]
63. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. **2011**;183(15):1713–20.

64. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. **2006**;77(4):268–79.
65. Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultsch S, Beck E, Schaefer C. Fetal adverse effects following NSAID or metamizole exposure in the 2nd and 3rd trimester: an evaluation of the German Embryotox cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. **2022**;22(1):666.
66. Bender RA, Çalışkan Ş, Önal B, Aslanca R, Çalışkan E. Treatment methods for vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *J Mycol Med*. **2021**;31(3):101138.
67. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, *et al*. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. **2021**;70(4):1–187.
68. Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA*. **2016**;315(1):58–67.
69. Zhu Y, Bateman BT, Gray KJ, Hernandez-Diaz S, Mogun H, Straub L, *et al*. Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population-based cohort study. *BMJ*. **2020**;369:1494.
70. Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morris JM. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. **2011**;11(1):18.
71. McNestry C, Killeen SL, Crowley RK, McAuliffe FM. Pregnancy complications and later life women’s health. *Acta Obstet Gynecol Scand*. **2023**;102(5):523–31.
72. Dumitru CS, Zara F, Novacescu D, Szekely D, Iovanescu D, Iovanescu G, *et al*. Pregnancy Rhinitis: Pathophysiological Mechanisms, Diagnostic Challenges, and Management Strategies-A Narrative Review. *Life (Basel)*. **2025**;15(8):1166.
73. Garavello W, Somigliana E, Acaia B, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol*. **2010**;151(2):137–41.
74. Araújo B, Paiva S, Paiva I. Diabetes Gestacional: Evolução dos Critérios de Diagnóstico e Terapêutica. *Revista Portuguesa de Diabetes*. **2022**;17(2):47-53.
75. Ministério da Saúde. Programa Nacional para a Diabetes: Desafios e Estratégias 2023. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; **2023**. Disponível em: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/ficheiros-upload/arquivo/programa-nacional-para-a-diabetes-desafios-e-estrategias-2023-pdf.aspx> [consulta em setembro de 2025]
76. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. **2007**;30(Suppl 2):112–9.

77. Torres-Torres J, Monroy-Muñoz IE, Perez-Duran J, Solis-Paredes JM, Camacho-Martinez ZA, Baca D, *et al.* Cellular and Molecular Pathophysiology of Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci.* **2024**;25(21):11641.
78. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care.* **2010**;33(3):676–82.
79. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* **2008**;358(19):1991–2002.
80. Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, McKinlay CJ, Farrar D, *et al.* Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* **2017**;2017(5):CD011970.
81. Healy AM. Diabetes in Pregnancy: Preconception to Postpartum. *Prim Care.* **2022**;49(2):287–300.
82. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med.* **2008**;358(19):2003–15.
83. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, *et al.* Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care.* **2018**;6(1):000456.
84. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circ Res.* **2019**;124(7):1094–112.
85. Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Guidelines de 2018 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. *Rev Port Hipertens Risco Cardiovasc.* **2018**; Suppl 76.
86. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; **2011**. 38 p. Disponível em: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/02f76d6d-4f9f-4662-84fe-e23c186e1594/content> [consulta em setembro de 2025]
87. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* **2013**;122(5):1122–1131.
88. Gaccioli F, Sovio U, Gong S, Cook E, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Increased Placental sFLT1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase Receptor-1) Drives the Antiangiogenic Profile of Maternal Serum Preceding Preeclampsia but Not Fetal Growth Restriction. *Hypertension.* **2023**;80(2):325–334.
89. American College of Obstetricians and Gynecologists. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* **2018**;132(1):44–52.

90. Xu T, Zhou F, Deng C, Huang G, Li J, Wang X. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens*. **2015**;17(7):567–73.
91. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, Matallana C de P, *et al*. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. **2017**;377(7):613–22.
92. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrel B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. **2002**;359(9321):1877–90.
93. Khalid F, Mahendraker N, Tonismae T. HELLP Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2025**.
94. Alotaibi HZ, Aljuaidan LA, Elmokid SR, Ghamdi WAA, Alghamdi AD, Alshehri SA, *et al*. HELLP Syndrome Diagnostic and Management Approach: Literature Review. *World J Environ Biosci*. **2021**;10(2–2021):68–71.
95. Lisonkova S, Bone JN, Muraca GM, Razaz N, Wang LQ, Sabr Y, *et al*. Incidence and risk factors for severe preeclampsia, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome, and eclampsia at preterm and term gestation: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. **2021**;225(5):538.e1-538.e19. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00549-4/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00549-4/fulltext) [consulta em setembro de 2025]
96. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. *BMC Pregnancy Childbirth*. **2009**;9(1):8.
97. Martin Jr JN, Brewer JM, Wallace K, Sunesara I, Canizaro A, Blake PG, *et al*. Hellp syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification system. *J Matern Fetal Neonatal Med*. **2013**;26(12):1201–6.
98. Kasem AF, Alqenawy HB, Elgendi MA, Ali RR, Ahmed RH, Sorour MN, *et al*. Corticosteroids for improving patient-relevant outcomes in HELLP syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. **2024**;24:487.
99. Radparvar AA, Vani K, Fiori K, Gupta S, Chavez P, Fisher M, *et al*. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *JACC Adv*. **2024**;3(3):100864.
100. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. Farmacologia Ilustrada. 6. ed. Porto Alegre: Artmed; **2016**. 680 p.
101. Croke L. Managing Chronic Hypertension in Pregnant Women: ACOG Releases Updated Practice Bulletin. *Am Fam Physician*. **2019**;100(12):782–3.
102. McLaughlin K, Snelgrove JW, Sienas LE, Easterling TR, Kingdom JC, Albright CM. Phenotype-Directed Management of Hypertension in Pregnancy. *J Am Heart Assoc*. **2022**;11(7):e023694.

103. Kernaghan D, Duncan AC, McKay GA. Hypertension in pregnancy: a review of therapeutic options. *Obstet Med.* **2012**;5(2):44–9.
104. Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, *et al.* β -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations: An International Cohort Study. *Ann Intern Med.* **2018**;169(10):665–73.
105. Shen X, Yan J, Ren A. Effect of long-acting nifedipine on blood pressure level, eutocia rate and neonatal health status in patients with pregnancy-induced hypertension. *Int J Clin Exp Med.* **2019**;12(3):2605-2611.
106. Sica DA. Centrally Acting Antihypertensive Agents: An Update. *J Clin Hypertens.* **2007**;9(5):399–405.
107. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, *et al.* Pregnancy Outcome After First Trimester Use of Methyldopa. *Hypertension.* **2017**;70(1):201–8.
108. Brown CM, Garovic VD. Drug Treatment of Hypertension in Pregnancy. *Drugs.* **2014**;74(3):283–96.
109. Harewood WJ, Phippard AF, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Fetotoxicity of angiotensin-converting enzyme inhibition in primate pregnancy: a prospective, placebo-controlled study in baboons (*Papio hamadryas*). *Am J Obstet Gynecol.* **1994**;171(3):633–42.
110. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, *et al.* Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* **2006**;354(23):2443–51.
111. Sánchez SI, Seltzer AM, Fuentes LB, Forneris ML, Ciuffo GM. Inhibition of Angiotensin II receptors during pregnancy induces malformations in developing rat kidney. *Eur J Pharmacol.* **2008**;588(1):114–23.
112. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, *et al.* Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet.* **2017**;390(10110):2347–59.
113. Chivese T, Hoegfeldt CA, Werfalli M, Yuen L, Sun H, Karuranga S, *et al.* IDF Diabetes Atlas: The prevalence of pre-existing diabetes in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of studies published during 2010-2020. *Diabetes Res Clin Pract.* **2022**;183:109049.
114. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care.* **2025**;48:(1 Suppl 1):S306–S320.
115. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, *et al.* Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy. *Diabetes Care.* **2008**;31(5):1060–79.
116. Callaway LK, Britten F. Managing pre-existing diabetes prior to and during pregnancy. *Aust Prescr.* **2024**;47(1):2–6.

117. Joshi E, Gibson PG, McDonald VM, Murphy VE. Treatable traits in asthma during pregnancy: a call for a shift towards a precision-based management approach. *Eur Respir Rev.* **2023**;32(170):230105.
118. Witt A, Douglass JA, Harun NS. Overview of recent advancements in asthma management. *Intern Med J.* **2022**;52(9):1478–87.
119. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* **2015**;15(1):57–65.
120. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev.* **2020**;36:118–27.
121. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in Pregnancy. *Clin Chest Med.* **2011**;32(1):93–110.
122. Robijn AL, Brew BK, Jensen ME, Rejnö G, Lundholm C, Murphy VE, *et al.* Effect of maternal asthma exacerbations on perinatal outcomes: a population-based study. *ERJ Open Res.* **2020**;6(4):00295-2020
123. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Fontana (WI): GINA; 2024. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf [consulta em setembro de 2025]
124. Wang H, Li N, Huang H. Asthma in Pregnancy: Pathophysiology, Diagnosis, Whole-Course Management, and Medication Safety. *Can Respir J.* **2020**; 2020:9046842.
125. Dombrowski MP, Schatz M, ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol.* **2008**;111(2 Pt 1):457–64.
126. Martel MJ, Rey É, Beauchesne MF, Perreault S, Forget A, Maghni K, *et al.* Use of short-acting β 2-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Allergy Clin Immunol.* **2007**;119(3):576–82.
127. Silverman M, Sheffer A, Diaz PV, Lindmark B, Radner F, Broddene M, *et al.* Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **2005**;95(6):566–70.
128. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* **2003**;111(4):736–42.
129. Charlton RA, Snowball JM, Nightingale AL, Davis KJ. Safety of Fluticasone Propionate Prescribed for Asthma During Pregnancy: A UK Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* **2015**;3(5):772-779.
130. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneapolis Minn).* **2022**;28(1):34–54.

131. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* **2015**;5(6):a022426.
132. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, *et al.* Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* **2019**;21(6):497–517.
133. Tomson T, Sha L, Chen L. Management of epilepsy in pregnancy: What we still need to learn. *Epilepsy Behav Rep.* **2023**;24:100624.
134. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, *et al.* Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* **2018**;17(6):530–8.