

RENAN ROCHA
JOEL RENNÓ JR.
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CAVALSAN
AMAURY CANTILINO
JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

MEDICAMENTOS NA GRAVIDEZ E NA LACTAÇÃO: NOVAS NORMAS DA FDA

THE NEW FDA RULES FOR PREGNANCY AND LACTATION LABELING

Resumo

As novas normas da Food and Drug Administration (FDA) para o uso de medicamentos na gravidez e na lactação entram em vigor este ano (2015). Elas reformulam o conteúdo e o formato das bulas e, concomitantemente, removem quaisquer referências às categorias A, B, C, D e X. Estas são substituídas por um resumo dos riscos perinatais do medicamento, discussão das evidências pertinentes e uma síntese dos dados mais relevantes para a tomada de decisões na prescrição. Também constam nas novas normas informações essenciais sobre identificação de gravidez, contracepção e infertilidade. O objetivo final das novas normas é facilitar o processo de prescrição por meio do oferecimento de um conjunto de informações consistentes e bem estruturadas a respeito do uso de medicamentos nos períodos da gravidez e lactação.

Palavras-chave: Bula, medicamento, gravidez, lactação.

Abstract

New rules set forth by the Food and Drug Administration (FDA) for the use of drugs during pregnancy and lactation take effect this year (2015). They reshape the content and format of labeling and concomitantly remove any reference to the A, B, C, D, and X categories. The latter are replaced by a summary of the perinatal risks associated with the drug, discussion of related evidence, and a summary of the most relevant data for prescription decision-making. Also, the new rules include essential information on the identification of pregnancy, contraception, and infertility. The ultimate goal of the new rules is to facilitate the process of prescribing drugs by offering consistent, well-structured

information about the use of drugs during pregnancy and lactation.

Keywords: Labeling, drug, pregnancy, lactation.

INTRODUÇÃO

A cada ano, diversos novos medicamentos são introduzidos no mercado farmacêutico, e muitas bulas trazem somente informações incipientes sobre a segurança das substâncias durante a gestação ou amamentação. No entanto, gestantes e lactantes apresentam doenças para as quais o tratamento farmacológico é essencial, de modo que médico e paciente necessitam ponderar sobre o risco de uma terapia insuficiente para a mãe, o risco da toxicidade para seu filho e outras importantes questões relacionadas ao uso de medicamentos no período perinatal¹.

Ao longo dos últimos 30 anos, houve um incremento de 60% na prescrição de fármacos no primeiro trimestre de gravidez; atualmente, cerca de 80% das mulheres utilizam ao menos um medicamento durante a gravidez. Concomitantemente, as graves consequências teratogênicas do uso da talidomida durante a gestação aumentaram significativamente a percepção de risco geral, de modo que alguns médicos e pacientes buscam evitar a utilização de quaisquer medicamentos no período perinatal, mesmo em condições médicas graves².

MEDICAMENTOS PSIQUIÁTRICOS NA GESTAÇÃO E NA LACTAÇÃO

Em função de questões relativas à segurança embrionária, fetal e pós-natal da criança, a decisão de manter ou iniciar terapia psicofarmacológica durante a gravidez ou amamentação deve considerar a relação entre os potenciais ganhos e os possíveis danos para mãe e filho. Trata-se de decisão médica compartilhada,

¹ Programa de Saúde Mental da Mulher, Clínicas Integradas, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC. ² Programa de Saúde Mental da Mulher (ProMulher), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-USP), São Paulo, SP. ³ Programa de Saúde Mental da Mulher, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. ⁴ Mood Disorders Program and Women's Health Concerns Clinic, St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canadá. Clinical Fellow, McMaster University, Hamilton, ON, Canadá. ⁵ Serviço de Saúde Mental da Mulher, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG. ⁶ Diretor científico, Programa de Atualização em Psiquiatria (PROPSIQ), Sistema de Educação Continuada a Distância (SECAD).

na qual consideram-se as peculiaridades clínicas de ambos e a autonomia da paciente^{3,4}.

Deve-se considerar que episódios psiquiátricos não tratados estão associados a uma maior probabilidade de importantes intercorrências obstétricas, maternas, neonatais e puerperais, com implicações negativas no desenvolvimento da criança e nas relações familiares. Portanto, na ausência de uma alternativa terapêutica apropriada, evitar o uso pertinente de medicamento psiquiátrico como meio de garantir gravidez ou amamentação livre de riscos é uma estratégia contestável⁵.

Infelizmente, cerca de 3% de todos os neonatos apresentam malformação congênita maior. Além disso, estimativas indicam que, ao longo da vida, um indivíduo entra em contato com cerca de 5 milhões de substâncias. Aproximadamente 1.500 foram pesquisadas em animais. Cerca de 30 substâncias são comprovadamente teratogênicas ao ser humano^{1,6}.

Assim, embora não exista decisão terapêutica sem risco, as escolhas mais adequadas em cada caso podem ser identificadas. No que diz respeito aos medicamentos psiquiátricos, é fundamental avaliar com a paciente a relevância dos benefícios atuais ou prováveis, em curto e longo prazos, principalmente quando as demais opções terapêuticas são insatisfatórias, indisponíveis ou inexistentes. Nesse processo de tomada de decisão, são critérios importantes as respostas individuais a tratamentos específicos e a intensidade das manifestações clínicas prévias e atuais^{4,5}.

Deve receber particular atenção a paciente grave que apresenta aversão precoce ou equivocada a uma proposta apropriada de tratamento medicamentoso na gestação ou na amamentação. Nesse cenário, recomenda-se ponderar com a paciente que a escolha de não usar psicofármaco pertinente pode ter consequências médicas agudas e crônicas. De modo claro e complementar, devem ser apresentados os possíveis problemas e condutas relacionadas ao uso do psicofármaco em questão⁷.

Em resposta ao trágicos efeitos da talidomida, a partir da década de 1960 surgiram iniciativas para a regulamentação de fármacos. Em 1979, a Food and Drug Administration (FDA), agência governamental dos Estados Unidos da América, elaborou normas gerais

e outras específicas à toxicidade farmacológica na gravidez, quando estabeleceu o sistema de categorias até hoje utilizado, que serve de referência mundial, apesar das críticas consistentes a essa classificação⁸.

Até este momento, nenhum psicofármaco foi classificado na categoria A – a mais segura – da FDA. As categorias de risco farmacológico na gravidez da FDA frequentemente expressam de modo insatisfatório o conhecimento médico disponível a respeito de certa substância. Assim, em 2008, a própria agência manifestou a necessidade e a intenção de elaborar um novo modelo de classificação⁷.

Tabela 1 - Categorias de risco farmacológico na gravidez segundo a Food and Drug Administration (FDA)

Categoria	Interpretação
A	Estudos controlados mostram risco ausente. Estudos bem controlados, adequados, em mulheres grávidas, não demonstram risco para o feto.
B	Nenhuma evidência de risco em humanos. Achados em animais mostraram risco, mas em humanos não, ou, se estudos humanos adequados não foram feitos, os achados em animais foram negativos.
C	Risco não pode ser excluído. Não existem estudos positivos em humanos e em animais para risco fetal ou inexistem estudos. Contudo, os benefícios potenciais justificam o risco potencial.
D	Evidência positiva de risco. Dados de investigação ou após liberação no mercado mostram risco para o feto. Mesmo assim, os benefícios potenciais podem sobrepujar o risco.
X	Contraindicado na gravidez. Estudos em animais e humanos, ou relatos de investigação ou após liberação no mercado, mostraram risco fetal que claramente é maior que os benefícios potenciais.

Adaptado de IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma⁹.

SIGNIFICADOS MÉDICOS DAS CATEGORIAS FARMACOLÓGICAS DA FDA

Em dezembro de 2014, a FDA apresentou novas normas para o uso de medicamentos na gravidez e na

RENAN ROCHA
JOEL RENNÓ JR.
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CAVALSAN
AMAURY CANTILINO
JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

lactação, cujo valor legal teve início em 30 de junho de 2015. As novas normas substituem a classificação por categorias estabelecida em 1979 (A, B, C, D, X) e pretendem aperfeiçoar a qualidade das informações disponíveis nas bulas para médicos e pacientes¹⁰.

Na classificação vigente a partir de 1979, certos medicamentos colocados em uma mesma categoria de risco possuíam, na verdade, características de segurança reprodutiva bastante distintas de acordo com a literatura científica. Além disso, importantes particularidades clínicas permaneciam ausentes nas bulas, e, lamentavelmente, informações farmacológicas questionáveis e frágeis não eram substituídas pelas melhores evidências disponíveis, como se poderá verificar nos exemplos a seguir¹¹.

Há cerca de 10 anos, a paroxetina foi transferida da categoria C para a D em função de suspeita de associação entre seu uso no primeiro trimestre e anomalias congênitas cardíacas. Ao longo do tempo, porém, o conjunto de informações das pesquisas pertinentes demonstrou que a relevância clínica de tal associação era cientificamente insustentável. A FDA não considerou o aperfeiçoamento de tais estudos, suas evidências e conclusões, e a paroxetina permaneceu na categoria D¹².

A lurasidona, antipsicótico aprovado pela FDA em 2010, está registrado na categoria B. Os demais antipsicóticos estão na categoria C. Assim, concluiríamos que a lurasidona apresenta um conjunto de conhecimentos clínicos que favorecem a sua segurança reprodutiva em comparação com os demais antipsicóticos. No entanto, as informações científicas referentes à lurasidona são extremamente limitadas. O fator que classificou a lurasidona na categoria B foi o registro de ausência de eventos adversos¹².

PERCEPÇÕES DE RISCO NA PSICOFARMACOLOGIA PERINATAL

Embora as pesquisas na área de psicofarmacologia perinatal tenham progredido, não há respostas definitivas para diversas questões – ao contrário, os estudos ainda são insuficientes ou inconclusivos. De fato, é muito difícil sustentar cientificamente a perfeita segurança de qualquer substância durante a gestação ou amamentação. Consequentemente, complexos dilemas clínicos, éticos e legais se apresentam e exigem do médico uma conduta. Médicos especialistas não

psiquiatras costumam superestimar o risco reprodutivo relacionado a medicamentos neuropsiquiátricos, enquanto médicos psiquiatras demonstram uma percepção de risco reprodutivo em maior conformidade com o conhecimento médico concernente. Ambos usualmente se deparam com as seguintes situações, entre outras, a respeito do uso de medicamentos psiquiátricos na gestação e na amamentação¹³⁻¹⁵: informações conflitantes na literatura médica; informações incompletas ou incorretas nos meios de comunicação; psicofobia perinatal; ansiedade antecipatória da paciente; conceitos ou condutas tecnicamente equivocados de colegas ou outros profissionais.

A pertinência do conhecimento profissional do médico sobre os possíveis riscos do uso materno de quaisquer medicamentos durante a gravidez ou lactação demanda, necessariamente, constante dedicação à atualização. Favoravelmente, a rede mundial de computadores dispõe sítios de informação científica ligados a instituições de referência internacional na área, como os listados a seguir:

- University of Toronto
<http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp>
<http://www.motherisk.org/women/breastfeeding.jsp>
- Harvard Medical School
<http://womensmentalhealth.org/specialty-clinics/breastfeeding-and-psychiatric-medication>
<http://womensmentalhealth.org/specialty-clinics/psychiatric-disorders-during-pregnancy>
- American Academy of Pediatrics
<http://www2.aap.org/breastfeeding/healthProfessionalsResourceGuide.html>
- U.S. National Library of Medicine
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?DARTETIC>
- Royal Women's Hospital & Perinatal Program Advisor, Department of Health, Australia
<http://www.ppmis.org.au/medicineprofiles/>
- Food and Drug Administration
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>

PRINCÍPIOS DA NOVA CLASSIFICAÇÃO DA FDA

As novas normas da FDA para o uso de medicamentos na gravidez e na lactação entram em vigor este ano (2015). Elas reformulam o conteúdo e o formato das bulas e, concomitantemente, removem quaisquer referências às categorias A, B, C, D e X. Estas são substituídas por um resumo dos riscos perinatais do medicamento, discussão das evidências pertinentes e uma síntese dos dados mais relevantes para a tomada de decisões na prescrição. Também constam nas novas normas informações essenciais sobre identificação de gravidez, contracepção e infertilidade. O objetivo final das novas normas é facilitar o processo de prescrição por meio do oferecimento de um conjunto de informações consistentes e bem estruturadas a respeito do uso de medicamentos nos períodos da gravidez e lactação.

Se considerada confiável, toda informação científica disponível sobre o uso de uma determinada substância durante a gestação será provida em uma subseção "Gravidez", juntamente com a origem/fonte da informação. A inclusão de tais registros de uso dos medicamentos durante a gestação pretende também motivar um maior número de registros semelhantes, de modo a propiciar uma expansão progressiva na base de dados da própria subseção. O resumo de riscos da subseção Gravidez deve incluir enunciados a respeito dos riscos de desfechos adversos para o desenvolvimento humano de acordo com estudos em seres humanos, animais e *in vitro*.

A nova bula deve incluir informações pertinentes e relevantes sobre: riscos associados às doenças; ajuste de doses durante o período gestacional e pós-parto; reações adversas maternas; reações adversas fetais e neonatais; efeitos do medicamento no trabalho de parto. A bula deverá apresentar também as referências que sustentam as afirmações clínicas na subseção Gravidez.

Além disso, a nova regulamentação exige que a bula passe a apresentar a subseção "Lactação", a qual contará, novamente, com um resumo dos riscos da utilização do medicamento durante esse período. Devem constar dados clínicos referentes à presença do medicamento no leite humano, aos efeitos da substância no lactente e a sua influência na produção do leite materno.

Para os medicamentos absorvidos sistematicamente e que não são contraindicados na lactação, uma declaração sobre os riscos e os benefícios deve constar ao fim do resumo de riscos na subseção Lactação. A FDA deseja que tais declarações sirvam como referências úteis para a decisão clínica de prescrever ou não medicamentos à paciente lactante.

A subseção Lactação deve incluir também estratégias que reduzam a exposição do lactente aos medicamentos, assim como orientações sobre o monitoramento da resposta do lactente às substâncias, com particular atenção para reações adversas. Devem ser descritas as justificativas presentes na literatura científica que apoiem as estratégias e orientações indicadas.

Finalmente, a subseção "Potencial reprodutivo do homem e da mulher" incluirá recomendações sobre os períodos terapêuticos mais apropriados para a identificação de gravidez ou a realização de contracepção, bem como informará a respeito da possível influência do medicamento na fertilidade do paciente¹⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FDA acredita que a estrutura narrativa da nova bula é mais adequada para registrar e transmitir os potenciais riscos da exposição aos medicamentos, em contraste com a rigidez das categorias A, B, C, D e X. Pretende-se aperfeiçoar continuamente o conteúdo da estrutura das novas bulas, com o objetivo final de prover informações que sejam efetivamente úteis ao médico e aos seus pacientes.

Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Joel Rennó Jr., Rua Teodoro Sampaio, 352/127, CEP 05406-000, São Paulo, SP.
E-mail: rennoj@terra.com.br

Referências

1. Koren G, Gadot Y. Medication use in pregnancy; treating the mother: protecting the unborn. In: Harrison-Wollrich M. Medicines for women. New York: Springer; 2015.

COMUNICAÇÃO BREVE

RENAN ROCHA
JOEL RENNÓ JR.
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CAVALSAN
AMAURY CANTILINO
JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

COMUNICAÇÃO

- Ramoz LL, Patel-Shori NM. Recent changes in pregnancy and lactation labeling: retirement of risk categories. *Pharmacotherapy*. 2014;34:389-95.
- Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6:1221-86.
- Pearlstein T. Use of psychotropic medication during pregnancy and the postpartum period. *Womens Health (Lond Engl)*. 2013;9:605-15.
- Ray S, Stowe ZN. The use of antidepressant medication in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28:71-83.
- Freeman MP. Pregnancy and psychiatric disorders: inherent risks and treatment decisions. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:373-4.
- Koren G, Madjunkova S, Maltepe C. Bias against the null hypothesis: scaring pregnant women about drugs in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2014;60:441-2.
- Namouz-Haddad S, Nulman I. Safety of treatment of obsessive compulsive disorder in pregnancy and puerperium. *Can Fam Physician*. 2014;60:133-6.
- IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Supl 7):S447-74.
- Drug labeling and pregnancy. *Lancet*. 2014;384:2084.
- Feibus KB. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol*. 2008;4:284-8.
- Cohen L. The MGH Center for Women's Mental Health. FDA's new labeling rule: clinical implication [Internet]. 2015 Jan 28 [cited 2015 Aug 12]. <http://womensmentalhealth.org/posts/fdas-new-labeling-rule-clinical-implications/>
- Cantilino A, Lorenzo L, Paula Jdos A, Einarson A. Use of psychotropic medications during pregnancy: perception of teratogenic risk among physicians in two Latin American countries. *Rev Bras Psiquiatr*. 2014;36:106-10.
- Einarson A, Davis W. Barriers to the pharmacological treatment of women with psychiatric disorders during pregnancy and breastfeeding: results of a survey. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35:504-5.
- Rennó Junior J, Ribeiro HL. *Tratado de saúde mental da mulher*. São Paulo: Atheneu; 2012.
- Food and Drug Administration, HHS. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Fed Regist*. 2014;79:72063-103.

Programa de
Benefícios

**NOVO PARCEIRO NO PROGRAMA DE
BENEFÍCIOS DA ABP: DROGA RAIÁ!**

**Já são 16 parceiros com descontos exclusivos para
associados da ABP. Confira no Portal da Psiquiatria
a lista completa. www.abp.org.br**

Droga
Raia
Prazer em cuidar

NOVO